

Paris 1971

**UNIVERSITE DE PARIS VII**  
**FACULTE DE MEDECINE SAINT-LOUIS**  
**LARIBOISIERE**

**ANNÉE 1971**

N°

67

**Thèse**  
**pour le doctorat en médecine**

(Diplôme d'État)  
par

**CALMEL Maurice, Adolphe**

né le 1<sup>er</sup> Janvier 1926 à Paris  
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le .....

**INTOXICATIONS AIGUES PAR LE NITRAZEPAM**

Président : GAULTIER, Professeur



**UNIVERSITE DE PARIS VII**  
**FACULTE DE MEDECINE SAINT-LOUIS**  
**LARIBOISIÈRE**

**ANNÉE 1971**

**N°**

**Thèse**  
**pour le doctorat en médecine**

(Diplôme d'État)  
par

**CARMEL Maurice, Adolphe**

né le 1<sup>er</sup> Janvier 1926 à Paris  
Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le .....

**INTOXICATIONS AIGUES PAR LE NITRAZEPAM**

Président : GAULTIER, Professeur

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE SAINT-LOUIS  
LABORATOIRE

ANNÉE 1911

Thèse

pour le doctorat en médecine

Présentée par

CARMELO MICHAEL, Adolphe

né le 1<sup>er</sup> Janvier 1885 à Paris

Externe des Hôpitaux de Paris



Présentée et soutenue publiquement le

ENTRE LA MAIN DE LA FACULTÉ

Président: GABRIEL PÉREZ

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHEL GAULTIER

PROFESSEUR DE CLINIQUE TOXICOLOGIQUE

A LA FACULTE DE MEDECINE SAINT-LOUIS LARIBOISIERE

QUI A ACCEPTE DE PRESIDER CETTE THESE

AVEC NOTRE RESPECTUEUSE RECONNAISSANCE



A MADAME MARIE-LOUISE EFTHYMIU

ASSISTANT DES HOPITAUX DE PARIS

QUI NOUS A CONFIE LE SUJET DE CETTE THESE

ET A BIEN VOULU NOUS CONSEILLER POUR SA

REALISATION

AVEC NOTRE PROFONDE GRATITUDE



## I N T R O D U C T I O N

Le Nitrazepam ou Mogadon\* Roche est un hypnotique non barbiturique largement diffusé en France et constitue par là même un moyen facile pour les candidats au suicide.

Les intoxications aiguës sont de fréquence croissante, et réputées pour leur bénignité. L'étude détaillée de 24 cas d'intoxication par Nitrazepam, hospitalisés à la clinique toxicologique de Fernand-Widal confirme cette réputation de bénignité, et souligne la remarquable tolérance électro-encéphalographique ou hémodynamique de ces intoxications qui n'ont jamais entraîné d'évolution mortelle, même dans le cas de polyintoxication, ou simplement été préoccupantes lorsqu'elles étaient seules en cause.

Nous nous proposons dans une première partie de revoir les données pharmacologiques et métaboliques du médicament.

Dans une seconde partie, nous envisagerons les syndromes observés et publiés lors de surdosages.

Enfin, dans une troisième partie, nous étudierons plus particulièrement les 24 observations recueillies dans le Service du Professeur Gaultier, leur sémiologie-clinique et la conduite thérapeutique.

\*\*\*\*\*



P L A N

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| I - Introduction                                                                                                | 1  |
| II - Données pharmacologiques et métaboliques                                                                   |    |
| A - Pharmacologie                                                                                               | 4  |
| • B - Neurophysiologie                                                                                          | 12 |
| C - Métabolisme                                                                                                 | 20 |
| III - Syndromes observés et publiés lors de surdosages aigus                                                    |    |
| A - Etude de 47 intoxications aiguës admises au Regional Poisoning Treatment Center, Royal Infirmary, Edinburgh | 30 |
| B - Syndrome cérébelleux après surdosage au Nitrazepam                                                          | 32 |
| C - Syndrome d'abstinence                                                                                       | 34 |
| IV - Etude des dossiers                                                                                         |    |
| A - Méthodes d'étude                                                                                            | 38 |
| B - Observations                                                                                                | 44 |
| C - Etude synthétique                                                                                           | 48 |
| V - Conclusion                                                                                                  | 53 |

\* \* \* \*  
\* \*  
\*

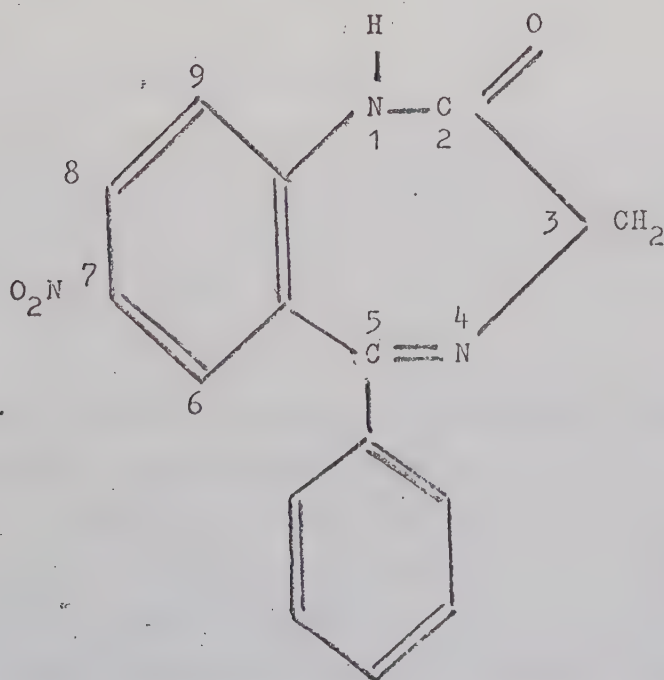


## DONNEES PHARMACOLOGIQUES ET METABOLIQUES

Après le chlórdiazépoxýde et le diazépam, le Nitrazepam ou Mogadon\* est le troisiéme grand dérivé synthétique dans le groupe des Benzodiazépines.

Il a été synthétisé par STERNBACH et constitue chimiquement le 1-3 Dihydro-7-nitro-5 phényl 2H-1-4 benzodiazépine 2-one. La formule brute en est  $C_{15} H_{11} O_3 N_3$ , le poids moléculaire 281, 277.

Le Mogadon se présente comme une substance jaunâtre, cristalline, inodore et insipide. Son point de fusion est situé entre 216 et 230°C. Il est insoluble dans l'eau, l'éther, le benzol, mais il est soluble dans l'alcool, le chloroforme et l'acétone.



Nitrazepam (Mogadon\*)



## PHARMACOLOGIE

La caractéristique pharmacologique du Mogadon chez l'animal, au contraire de ce qui se passe chez l'homme, n'est pas dominée par le sommeil.

Le chat soumis à l'action du Mogadon présente un état d'excitation, non pas de sommeil.

Les principales propriétés pharmacologiques du Mogadon vont être constituées par :

- une diminution du tonus musculaire
- une réduction de l'excitation et de l'agressivité provoquées
- une action anticonvulsivante

### 1 - Action myorelaxante

Elle peut être mise en évidence par la méthode des grilles montées en oblique. Ainsi, la moitié des souris expérimentées perd le soutien et tombe pour une dose de 15 mg/kg (DE 50). Avec le phénobarbital, la DE 50 est de 85 mg/kg, tandis que le méprobamate demande 256 mg/kg.

Chez le chat éveillé, le relâchement peut s'apprécier par la flaccidité des extrémités postérieures, l'animal étant redressé et maintenu par la nuque. La dose minimale à laquelle va survenir l'effet va s'élever avec le Mogadon à 0,2 mg/kg per os, cette dose devenant 12,5 mg/kg avec le phénobarbital.

Le chat décérébré développe progressivement une raideur des membres, notamment réduite par 13 mg/kg de Mogadon intraveineux; la dose équipotentielle se trouvant être de 64 mg/kg avec le méprobamate.



## 2 - Action anticonvulsivante

Le seuil antispasmodique de l'animal soumis à ce que l'on appelle "électrochoc minimal" est, d'après SWINYARD et ses collaborateurs, de 357 mg/kg per os pour la moitié (DE 50) des souris expérimentées. Avec le phénobarbital, il faut 79 mg/kg.

En ce qui concerne l'électrochoc maximal, la valeur avec le Mogadon est de 39 mg/kg per os, et 18 mg/kg avec le phénobarbital. A la dose de 20 mg/kg et per os, le Mogadon préserve l'animal des crampes provoquées par administration intraveineuse de strychnine.

## 3 - Influence sur le comportement

Le comportement agressif de la souris, induit par la méthode de TEDESCHI et collaborateurs, à la suite de l'excitation électrique des pattes par grille conductrice de courant, est inhibé par 5 mg/kg per os de Mogadon. Pour réaliser cette même action il faut 80 mg/kg de phénobarbital.

Lorsque des rats ont appris à éviter des décharges électriques en abaissant à plusieurs reprises une touche, ces mêmes rats voient leur comportement déjà modifié par 0,8 mg/kg de Mogadon intrapéritonéal (0,5 - 1,2). La capacité apprise d'arrêter les décharges électriques par l'abaissement d'une deuxième touche, au contraire des barbituriques qui requièrent de hautes doses, est nettement diminuée par la dose moyenne de 11 (9,2 - 19) mg/kg intrapéritonéal de Mogadon.

Il faut noter l'influence surprenante du Mogadon sur le comportement des singes qui se conduisent dans les conditions normales d'une façon très agressive vis à vis de l'homme.

Grâce au dispositif mis au point par RANDALL et collaborateurs, l'activité motrice et le comportement agressif peuvent être appréciés quantitativement. Le Mogadon est déjà actif à raison de 0,125 mg/kg I.P, sans qu'il influence essentiellement la motricité à cette dose. De plus forts dosages affectent la motricité.



#### 4 - Etudes neuropharmacologiques

SCHALLEK et collaborateurs ont décrit une méthode qui consiste à implanter chez le chat des électrodes au niveau de l'hippocampe, le noyau centro-latéral du thalamus, le cortex, le noyau caudé et l'amygdale.

Ces parties du cerveau ont été stimulées par des courants d'amplitude croissante, jusqu'à ce que des décharges apparaissent dans les territoires de l'encéphale examiné .

Le seuil de l'excitation, l'amplitude et la durée de la décharge ont servi de paramètres.

Le Mogadon à la dose de 1 mg/kg en IV augmente de façon significative le seuil d'excitation des décharges thalamiques. Avec le phénobarbital, 40 mg/kg sont nécessaires. Le Mogadon augmente aussi significativement le seuil d'excitation de l'amygdale. Le phénobarbital et la chlorpromazine sont moins puissants.

Tandis que le phénobarbital élève le seuil d'excitation au niveau du septum et du noyau caudé, ces territoires de l'encéphale de même que l'hippocampe et le cortex ne sont pas modifiés par le Mogadon.

Par contre, le Mogadon raccourcit chez le chat la durée de la décharge, et ceci essentiellement au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe, à raison de 1 mg/kg per os, alors que 10 mg de phénobarbital sont nécessaires.

La classique augmentation de la pression artérielle qui survient après excitation électrique de l'hypothalamus ne se produit pas après administration de 1 mg/kg de Mogadon en IV. Pour qu'une telle inhibition survienne, il faut 2 mg/kg de chlorpromazine ou 16 mg/kg de phénobarbital.

Au cours de leurs travaux de neuropharmacologie, SOULAIRAC et collaborateurs, ont trouvé que le seuil de courant pouvant produire une réaction d'éveil par excitation de la formation réticulée, ne change pas sous Mogadon, tandis qu'il est très élevé après administration de barbituriques.



Une action bien différente de celle des barbituriques a également été mise en évidence après les travaux de GOGOLAK et PILLAT, qui ont établi que chez le lapin, le Mogadon élève le seuil électrique d'excitabilité d'une façon nettement plus élevée sur l'hippocampe que sur le néocortex. Tout ceci est à l'opposé des barbituriques qui abaissent l'irritabilité du néocortex.

#### 5 - Autres actions pharmacologiques

Les actions pharmacologiques sur l'animal, qui pourraient constituer autant d'effets secondaires indésirables sur l'homme, n'ont pas été retrouvées.

Sur le chien en narcose, lorsque l'on donne du Mogadon à raison 2 à 8 mg/kg en IV, on induit une chute fugitive de la pression artérielle systolique uniquement lors de la première injection, chute ne dépassant pas alors 25 mm de Hg. La pression artérielle reste inchangée lors de nouvelles injections.

Une dose de 1-4 mg/kg de Mogadon IV n'a pas d'action sur la pression artérielle du chat endormi au chloralose. L'action de la noradrénaline, de la sérotonine ainsi que celle de l'acétylcholine sur la pression artérielle n'est qu'accessoirement influencée par le Mogadon.

Sur le chien et le chat, on peut observer une bradycardie peu considérable après administration de Mogadon. Le saignement périphérique n'est pas influencé.

Chez le rat et le chien, un effet diurétique léger et fugace peut se manifester.

La respiration reste inchangée.

Les réflexes de toux n'ont pas été influencés par les différentes méthodes employées.

Le Mogadon agit sur la souris et le rat comme un analgésique faible et comme un anti-inflammatoire.



Des études nombreuses n'ont montré aucune action hormonale du Mogadon.

#### Elimination du Mogadon de l'organisme

Des rats reçurent 30 mg/kg de Mogadon marqué en partie au carbone  $^{14}$  en position 2. La valeur plasmatique, déterminée après 5 h 45 s'éleva de 20,8 à 27,4  $\mu$ g/ml après administration intrapéritonéale et de 6,5 à 10  $\mu$ g/ml après administration per orale. Le temps de demi-vie biologique s'est élevé à 6 heures après administration intrapéritonéale et à 3 h 45 après administration per os. La dose totale de 30 mg/kg I.P. fut éliminée en 5 jours. Le rapport d'élimination dans l'urine et les fèces fut de 1/0,75. (L.O. RANDALL, W. SCHALLEK, C. SCHECKEL, R. BAGDON, J. RIEDER)

Chez l'homme, en plus du Mogadon, les dérivés 7-amino et 7-acétylamino sont présents dans le plasma et le cerveau.

#### Tolérance

La tolérance aiguë et chronique du Mogadon est remarquable.

##### a - Toxicité aiguë

De fortes doses de Mogadon agissent comme excitant psychomoteur chez la souris, le rat, le chat, le singe, et comme sédatif chez le chien (tab. 1)

| Catégorie | Type d'administrations | DL 50 mg/kg*    |             |
|-----------|------------------------|-----------------|-------------|
| Souris    | i.p.                   | 275 $\pm$ 31**  | (72 heures) |
|           | p.o.                   | 1 800 $\pm$ 143 | (72 heures) |
|           | s.c.                   | 400             | (72 heures) |
| Rat       | p.o.                   | 825 $\pm$ 80    | (7 jours)   |
| Lapin     | p.o.                   | 520 $\pm$ 63,1  | (5 jours)   |

\* La valeur du DL 50 fut calculée d'après la méthode de Miller et Tainter

\*\* Déviation standard



b - Toxicité sub-aiguë et chronique

1) 10 mg/kg de Mogadon per os provoquent le sommeil chez le chien. Par augmentation progressive de la dose, 1 200 mg/kg ne sont pas létaux, mais produisent un sommeil de 2-3 jours. Lors d'expériences sub-aiguës et avec un dosage constant, des doses furent supportées jusqu'à concurrence de 80 mg/kg et per os par jour durant 6 semaines, sans que des indices de toxicité puissent être établis. A l'exception d'ataxie et de surexcitation, qui sont des effets initiaux passagers, on n'a pu observer aucune action secondaire.

2) Des groupes de rats âgés de 6 semaines ont reçu quotidiennement pendant un an, dans leur nourriture, respectivement 10 mg/kg, 100 mg/kg et 240 mg/kg de Mogadon, puis ont été comparés avec les groupes de contrôle.

Au début de l'expérience, on a pu observer de l'ataxie, des troubles de l'équilibre et une certaine hyperexcitabilité; à la dose de 240 mg/kg surviennent des diarrhées, trémor et convulsions de courte durée. A l'exception de l'ataxie, ces désordres ont disparu au cours de la première semaine. Le développement et la prise de nourriture n'ont pas été influencés par les doses de 10 mg/kg et 100 mg/kg.

Les rats qui ont reçu 240 mg/kg ont montré une petite prise de poids comme ceux qui ont reçu 100 et 10 mg/kg. Des examens systématiques du sang n'ont révélé aucune altération médicamenteuse de la circulation sanguine et des organes hématopoïétiques. Les examens du foie et des reins furent normaux. Chez les rats qui ont reçu 240 mg/kg de Mogadon, les testicules ont été un peu plus légers que dans les autres groupes.

Chez ces animaux ayant reçu le plus fort dosage, les examens histologiques montrèrent un dépôt de lipides au niveau du foie, mais celui-ci devait disparaître au cours du développement des animaux, et ceci ne doit pas être considéré comme un effet toxique. Les examens histologiques des autres organes furent normaux.



c - Etude sur la toxicité foetale

Des souris, des rats et des lapins reçoivent au début de leur gestation de fortes doses de Mogadon, ainsi que des chiens pendant toute la durée de la gestation. Les examens du fœtus et l'étude des taux de résorption n'ont pas montré d'anomalies ni d'arrêt dans le développement de la gestation, et ne laissent pas prévoir d'action tératogène chez l'homme aux doses thérapeutiques. Il résulte donc, après des examens sur la toxicité aiguë, chronique et foetale, que le Mogadon, comme les benzodiazépines, est une préparation bien supportée et avec une grande marge de sécurité thérapeutique.

Les résultats des expérimentations pratiquées chez l'animal, montrent que l'action hypnogène du Mogadon, bien établie chez l'homme, ne peut ainsi être comparée à celle de l'animal.

L'action du Mogadon sur le tonus musculaire de l'animal, son action anticonvulsivante, ainsi que les conclusions des expérimentations poursuivies concordent pour reconnaître que les afférences de la périphérie du système nerveux central sont diminuées sous l'action du Mogadon. En outre, les études électrophysiologiques menées chez l'animal montrent que les centres de l'encéphale qui sont responsables de l'état émotif, comme certaines parties du système limbique, du Thalamus et de l'Hypothalamus, seront inhibés par le Mogadon.

Ainsi ces études neuropharmacologiques révèlent que ce n'est pas le néocortex ni la formation réticulée, mais les parties du système limbique (amygdale, hippocampe), et les parties de l'hypothalamus qui sont les moins excitées par le Mogadon.

Ce mode d'action est dans son principe, différent de celui des barbituriques qui forcent le sommeil par action directe sur le système de régulation veille-sommeil, et avant tout la formation réticulée, alors que le Mogadon augmente vraisemblablement la disposition au sommeil par inhibition des afférences se rendant à ces structures.



On comprend alors, pourquoi les expérimentations animales font état d'une action hypnogène moindre chez l'animal que chez l'homme, pour lequel les facteurs émotionnels représentent une notion bien connue et classique dans le mécanisme pathogénique de l'insomnie.

\* \* \*



## NEUROPHYSIOLOGIE

L'étude électro-encéphalographique et neurophysiologique du Nitrazepam a été menée sur le Lapin par J. FAURE, D. VINCENT et Cl. BENSCH.

Nous allons en envisager la méthode, les résultats, les conclusions.

### Méthode

La benzodiazépine a été injectée par voie intra-musculaire et intra-péritonéale à 3, 2, 1.5, 1.428, 1.350, 1, 1.055 mg/kg, chez des préparations chroniques, libres, éveillés, électrodes à demeure implantées, corticales, sous-corticales.

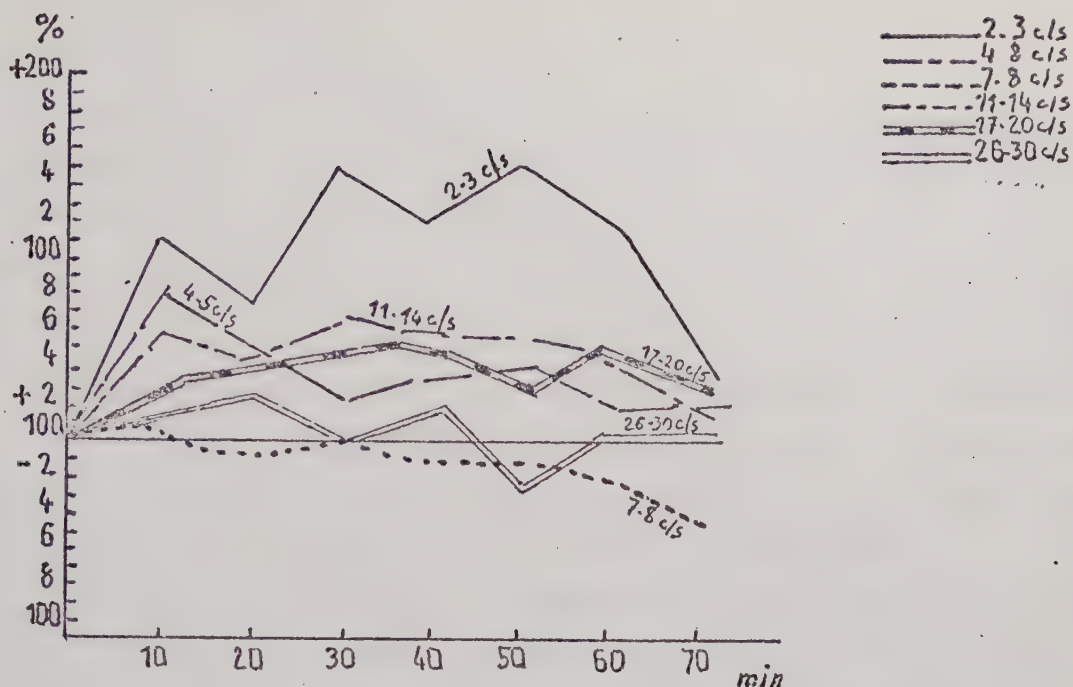
La méthodologie fut la suivante : polygraphie; seuils d'éveil par stimulation réticulée, 300 c/s, 0.1 ms pendant 5s, contrôlés statistiquement : cycles d'excitabilité corticaux, thalamiques, hippocamiques par stimulation électrique et lumineuse; intégration des électrogénèses centrales; comportement sous enregistrement diurne, nocturne; potentiels évoqués en oscillographie cathodique, 0.3 - 0.6 mg/kg intra-veineux; études pratiquées pour chaque animal à des périodes éloignées, dans des milieux différents pour éviter le conditionnement.

### Résultats

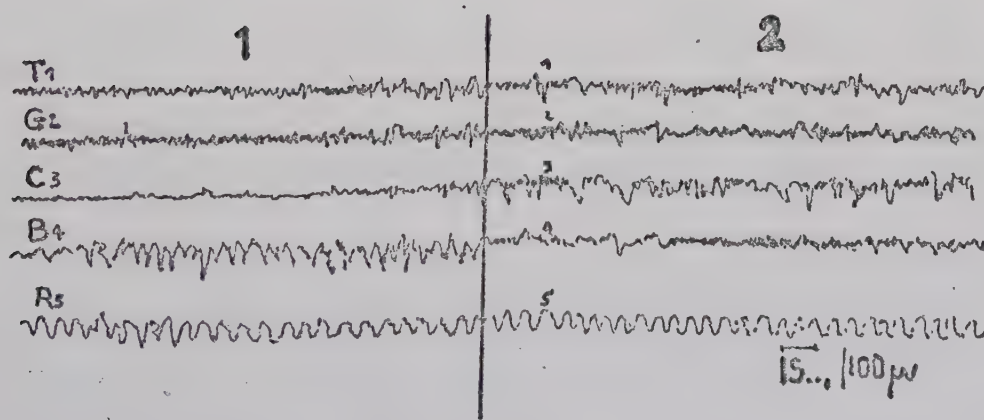
#### 1 - E.E.G.

Le Nitrazepam modifie l'activité bioélectrique des centres nerveux, en l'enrichissant surtout en ondes lentes et rapides. L'électrocortico-gramme est le plus modifié; il montre un pourcentage considérable d'ondes très lentes souvent de polarité surface positive, associées plus ou moins à des éléments de fréquence élevée 11-14-17-20 et 26-30 c/s, peu amples, plus ou moins groupés, mais moins nettement isolés que les

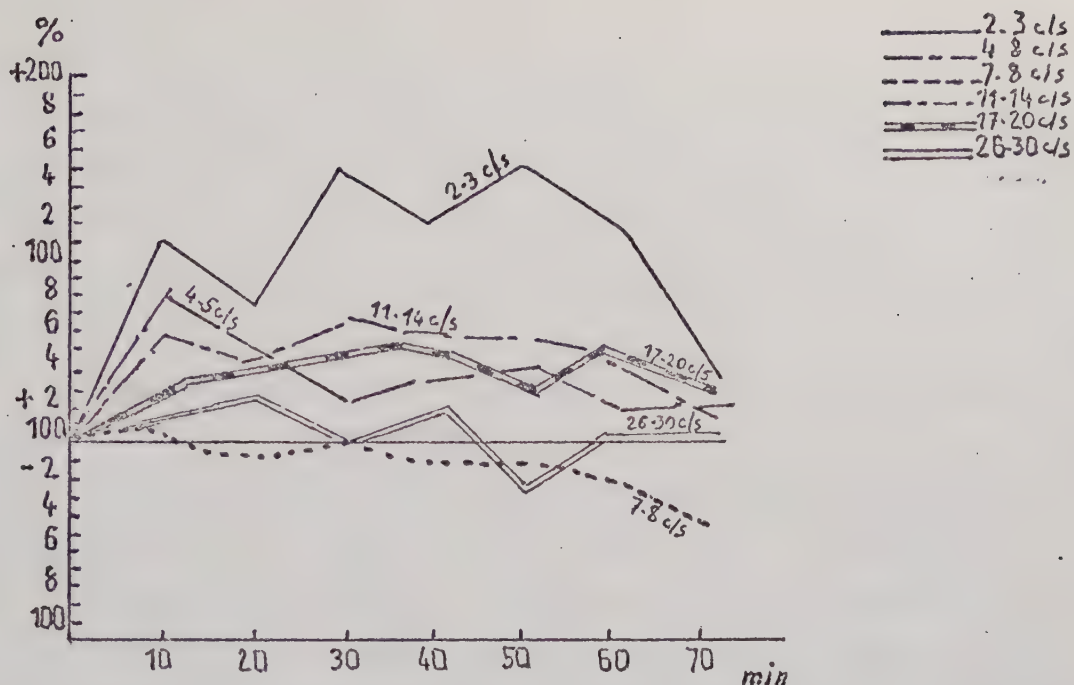




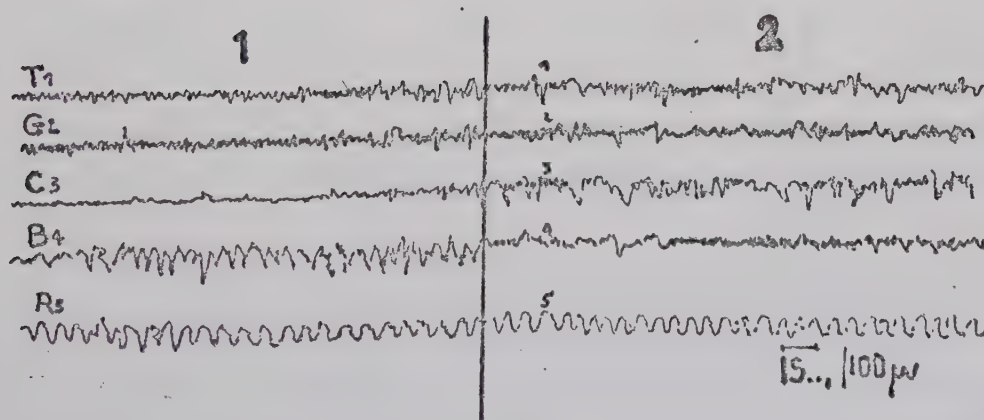
Analyse de fréquences du cortex occipital, par analyseur de bandes, avec validation statistique; chaque point du diagramme est significatif.







Analyse de fréquences du cortex occipital, par analyseur de bandes, avec validation statistique; chaque point du diagramme est significatif.



1 - Avant Nitrazepam

2 - Sous Nitrazepam

T1 : thalamus paraténial - G2 : noyau géniculé latéral

C3 : cortex occipital - B4 : bulbe olfactif - R5 : respiration

En 2, l'animal dort.

(D'après MM. J. FAURE, D. VINCENT et Cl. BENSCH)



fuseaux du sommeil habituel.

Cette activité électrique diffère de celle qui est observée dans le sommeil habituel spontané du Lapin, par la morphologie et la longue période des ondes lentes, par la richesse en éléments rapides, qui sont de fréquence plus élevée que les éléments des fuseaux du sommeil habituel.

Néanmoins, au début de l'action du Nitrazepam, on peut recueillir une activité de basse amplitude dominée par des rythmes rapides nombreux, surimposés à des ondes lentes irrégulières; on obtient aussi ces caractères pour les doses faibles et sur certaines régions.

L'intégration traduit ce phénomène par une diminution significative ( $P < 0.01$ ) de l'électrochronogramme du cortex frontal. Au contraire, l'électrogénèse du cortex occipital est le plus souvent, pour la même dose, significativement augmentée.

Un autre fait doit être signalé : la variabilité de l'amplitude et de l'électrogénèse, surtout dans la première heure, pour un même animal, à la même dose, d'une exploration à l'autre, pour la même structure. Ainsi, lorsque le Thalamus non spécifique est en général le siège d'une élévation de l'électrogénèse et le thalamus de relais le siège d'une diminution, on peut voir l'inverse.

Le type d'activité caractéristique, signalé plus haut, n'est pas forcément concomitant d'un sommeil comportemental. L'animal immobile, mais yeux ouverts et non endormi, présente cette activité, tandis que l'E.M.G. des muscles postérieurs du cou demeure plat, dépourvu de potentiels.

Néanmoins, elle change au cours de certains comportements, qui demeurent possibles, lorsque l'animal est sous l'influence du Nitrazepam, tels que le comportement olfacto-sexuel et un état évocateur du stade dit "paradoxal" du sommeil. Mais alors que le comportement olfacto-sexuel est accompagné chez l'animal non drogué d'un rythme à 7-8 c/s, dans le cas du Nitrazepam, le tracé prend bien un aspect rythmique régulier, mais n'atteint jamais qu'un 5.5-6 c/s.



Dans le cas du comportement olfacto-sexuel, l'E.M.G. des muscles postérieurs du cou, précocement plat et dépouillé de potentiels sous Nitrazepam redevient riche, bien que considérablement moins fourni qu'à l'état normal.

Une présomption favorable à l'existence du sommeil paradoxal dure plus longtemps que chez le Lapin non drogué, du moins aux doses faibles employées; la fréquence d'apparition du phénomène a été assez réduite dans la présente expérimentation.

La réaction d'éveil à une forte sollicitation est caractérisée par un rythme à 4-4.5 sur le cortex limbique; elle est le plus souvent purement électrographique, sans changement respiratoire et l'E.M.G. demeure plat.

Le sommeil s'identifie par la disparition de la synchronisation entre la respiration et les ondes lentes de la dérivation du bulbe olfactif. La corne d'Ammon présente de hautes pointes pendant le sommeil.

## 2 - Excitabilité centrale :

Sous Nitrazepam l'excitabilité corticale et sous-corticale est diminuée, sauf celle du Thalamus diffus dans la ligne médiane périventriculaire, qui s'élève. Le niveau de normalité s'abaisse, ainsi que l'amplitude des oscillations, tandis que la durée de la phase réfractaire augmente. Toutefois, un niveau d'excitabilité subsiste, comme en témoignent les oscillations supranormales.

Le seuil de la réaction d'éveil par stimulation de la Réticulée mésencéphalique orale est très élevé.

L'étude des potentiels évoqués met en relief la baisse du niveau fonctionnel de la Réticulée mésencéphalique d'éveil et la hausse du niveau fonctionnel du Thalamus diffus de détente.

Le potentiel évoqué cortical par stimulation unique de la Réticulée mésencéphalique orale montre une atténuation progressive de la première réponse oligosynaptique liée à l'état de la Réticulée d'éveil et



une accentuation progressive, avec raccourcissement du délai, de la seconde réponse multisynaptique liée à l'état du Thalamus diffus.

Le potentiel tardif hippocampique par stimulation réticulaire s'accroît, prend une allure recrutante et s'attarde.

Le potentiel occipital évoqué par stimulation du noyau géniculé latéral thalamique donne une bonne notion de l'état de l'animal sous Nitrazepam.

On connaît l'influence facilitatrice exercée par la Réticulée d'éveil sur cette réponse. On s'attend donc à la voir amoindrie sous la drogue. Or, jusqu'à la 20e minute, qui suit l'injection intraveineuse d'une faible dose, l'amplitude de la réponse augmente, car la relaxation induite permet à l'animal d'être plus attentif et de fixer un point lumineux. A la 24e minute, la somnolence apparaît et la réponse diminue, pour récupérer son amplitude antérieure à la 50e minute.

Enfin, les cycles d'excitabilité établis par double éclair montrent que l'animal est capable d'intégrer les messages sensoriels sous Nitrazepam.

### 3 - Comportement :

Le relâchement musculaire est frappant, très précoce et durable. Il précède même l'installation de l'activité électrographique caractéristique, l'E.M.G. de la nuque s'aplatissant en premier.

Le sommeil sonatique survient plus tardivement, mais l'animal peut sortir du sommeil, revenant à un stade d'immobilité relaxée pour un temps assez long, puis retomber dans le sommeil.

Ainsi, le pourcentage du temps occupé par le grand repos : sur une période de 16 heures s'élève de manière significative à + 40 % (entre + 27 et + 53) par rapport au repos relevé sur 16 heures chez



l'animal non drogué. Néanmoins, les conduites particulières à l'espèce ne sont pas bloquées.

En milieu exposé aux bruits, le relâchement musculaire, le calme et le sommeil furent possibles et le comportement précédent n'a pas changé de manière significative.

### Conclusion

Le Nitrazepam confère une dépression du niveau fonctionnel de la Réticulée d'éveil, des systèmes réticulo-cortical et rhinencéphalo-cortical; mais il ne bloque pas leur excitabilité qui, modifiée, est maintenue à un certain niveau.

Il est avant tout un relaxant musculaire et secondairement un hypnogène. Inducteur de repos et relaxant musculaire majeur, il réalise des conditions favorables au sommeil, étant ainsi plus un "hypnogène" qu'un "hypnotique".

\* \* \*

Par ailleurs, l'effet du Nitrazepam a été étudié par A. MORILLO sur 27 chats adultes, en utilisant des préparations aiguës, cerveau isolé et encéphale isolé.

Là encore, nous examinerons la méthode utilisée, les résultats obtenus, et la conclusion à laquelle l'auteur aboutit.

### Méthode

Après anesthésie à l'éther, la trachée a été intubée et un cathéter mis en place dans une veine fémorale.

Sur 20 chats, les lésions ont été produites par l'électrolyse au niveau du mésencéphale suivant une méthode décrite antérieurement par l'auteur.



Chez 7 animaux, ce sont des préparations encéphale isolé qui ont été réalisées chirurgicalement, le pourtour des lésions et les points de pression étant infiltrés par un anesthésique local.

Une attention particulière a été donnée à la ventilation des animaux, justifiée par l'importance d'une ventilation correcte et adéquate dans le maintien d'une excitabilité stable de l'hippocampe.

Des électrodes bipolaires nichrome ont été placées par stéréotaxie à travers des trous de trépan (2 mm de diamètre) dans l'amygdale basolatérale et bilatéralement au niveau de l'hippocampe ventral.

Sur la préparation encéphale isolé, les électrodes ont été reliées à la formation réticulée mésencéphalique en F2 (coordonnée de Jasper et Ajmone-Marsan), ainsi qu'au noyau ventral antérieur du Thalamus.

Des impulsions rectangulaires de courant monophasé d'une durée de 0.5 à 1 milliseconde et 15-35 V ont été envoyés à l'amygdale toutes les 2 secondes. Les paramètres de stimulation hippocampique ont été plus réduits (0.4 à 0.6 milliseconde; 10-15 V).

### Résultats

Les effets du Nitrazepam à la dose de 2 mg/kg I.V. sont examinés. Tandis que la réponse amygdale-hippocampe est fortement déprimée, il n'y a pas pratiquement de changement à l'enregistrement du même site de l'hippocampe après stimulation contralatérale. Les effets peuvent être observés sur de plus longues périodes d'observation.

L'inhibition précoce de la réponse amygdale-hippocampe est pratiquement présente dans toutes les expériences.

Pendant les deux premières heures suivant l'injection, les valeurs des réponses amygdale-hippocampe ont chuté jusqu'à 60 à 75 p. 100 de la valeur de contrôle.



La réponse interhippocampique pendant la même période a été facilitée dans 60 % des expériences où elle a été testée simultanément à la réponse amygdale-hippocampe, et cette facilitation a atteint 28 à 50 p. 100 au delà de la valeur de contrôle.

Dans 40 p. 100 des expériences, aucun effet d'une réponse interhippocampique n'a pu être détecté. Aucune inhibition de la réponse interhippocampique n'a jamais été observée.

La stimulation à basse fréquence du noyau ventral antérieur du thalamus peut entraîner une réponse rythmique au niveau de l'hippocampe (ADEY et DUNLOP) ainsi que de l'amygdale.

Cette réponse lente est déprimée de façon sélective par injection I.V. de 2 mg/kg de Nitrazepam. L'effet inhibiteur est apparent à l'amygdale, alors qu'aucune action n'est observée à l'hippocampe.

L'effet bien connu de stimulations répétitives rapides de la formation réticulée mésencéphalique peut être observé sur l'activité électrocorticale.

\* \* \*

Ainsi le Nitrazepam a exercé une forte action inhibitrice sur les réponses de l'hippocampe à la stimulation par choc unique de l'amygdale ipsilatérale; dans la même expérience, la réponse interhippocampique a été soit facilitée (60 % des cas), soit non influencée (40 %). L'auteur a discuté de la probabilité d'une action directe du Nitrazepam au niveau de l'amygdale et de l'hippocampe.



## METABOLISME

Nous allons nous référer essentiellement aux travaux de J. RIEDER étudiant le métabolisme du Mogadon et de ses deux principaux métabolites (dérivé 7-amino=II et dérivé 7-acétamido=III) chez l'homme et chez le rat.

### A - Travaux chez l'homme

Les premières déterminations des concentrations plasmatiques de Mogadon intact chez l'homme, n'ont réussi que dans les essais où il était administré du Mogadon marqué au carbone  $^{14}$ . De telles estimations utilisant du Mogadon ordinaire, non radio-actif, ont échoué initialement parce que la sensibilité de mesure ( $1,2 \mu\text{g/ml}$ ) de la méthode disponible était alors insuffisante. Ce n'est que grâce à l'augmentation considérable de la sensibilité atteinte par le dernier procédé de J. Rieder, que les taux plasmatiques de substance I ( principe actif du Mogadon), substance II et III ont pu être plus récemment déterminés chez l'homme après injection intraveineuse de 30 mg de Mogadon ordinaire.

• Le premier essai a été mené chez 2 femmes indemnes cliniquement de troubles des fonctions hépatiques et rénales.

### Plan et technique

Ces 2 femmes ont reçu une dose orale unique de 4 mg (194  $\mu\text{C}$ ) de Mogadon pulvérisé, marqué au carbone  $^{14}$  en position 2, dans des capsules de gélatine, et dix jours plus tard, une injection IV d'une dose égale de la même préparation, dissoute dans 1 ml de glycéroformal.



A intervalles gradués après chaque médication, ont été dosés les teneurs en substance radio-active totale dans le plasma et dans les éléments figurés par méthode d'incinération suivie de la scintillométrie. En outre, des extraits dans le chlorure d'éthylène des échantillons plasmatiques obtenus après médication intraveineuse furent soumis à la chromatographie sur couche mince et les zones radio-actives des chromatogrammes localisées et mesurées. Il a pu être démontré la présence de 5 de ces zones et constaté que environ 94 % de leur radio-activité totale étaient dus au Mogadon intact plus son dérivé 7-amino.

### Résultats

Les résultats obtenus ont été explicités sur les tableaux. On peut en dégager ce qui suit :

1 - Après administration orale de 1x 4 mg de C 14 de Mogadon pulvérisé, dans des capsules de gélatine, les concentrations les plus élevées de substance radio-active dans le plasma ont été atteintes environ 4 heures après l'administration.

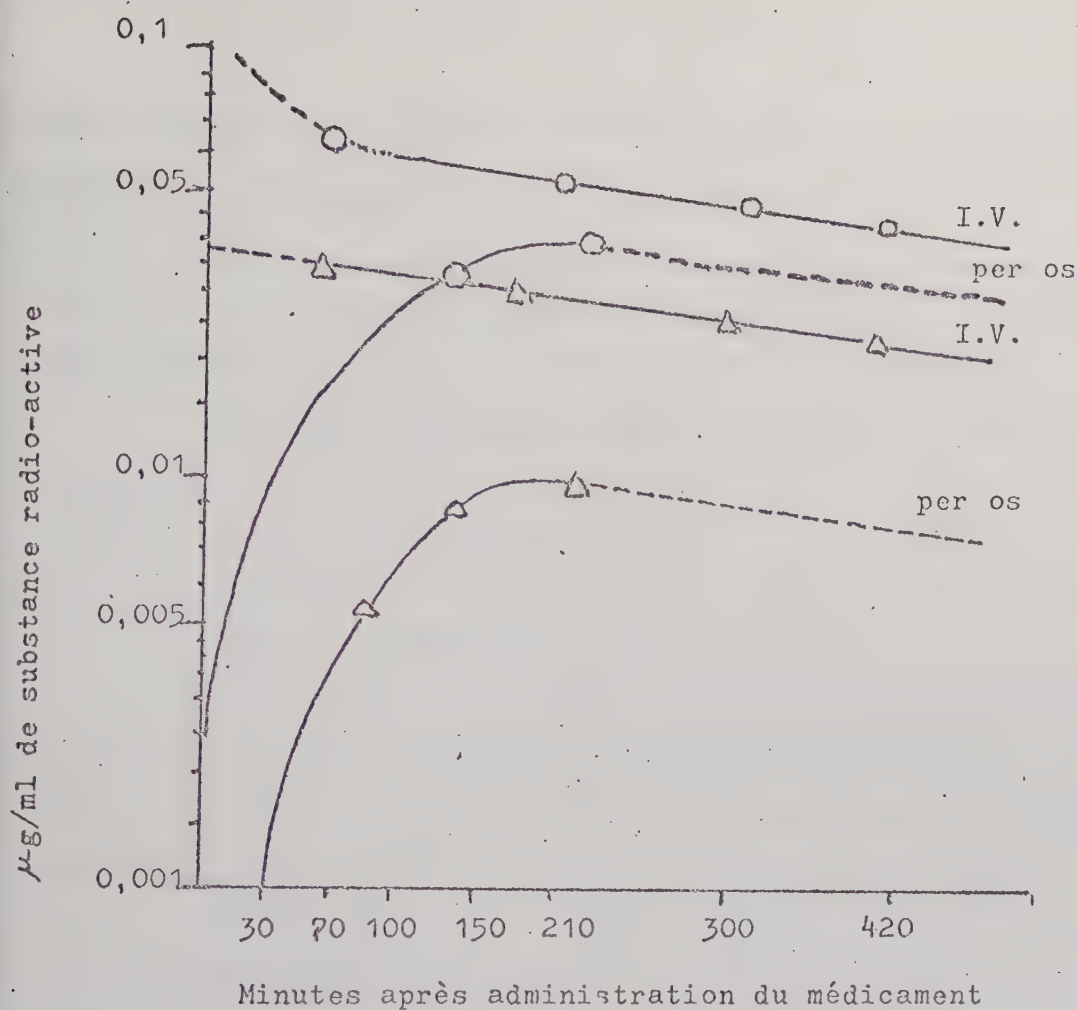
2 - Le moment le plus approprié pour une comparaison des taux plasmatiques consécutifs à l'administration orale, avec ceux résultant de l'injection I.V. se situe 6 h. après la médication.

3 - La période de demi-élimination de la totalité des composés radio-actifs présents dans le plasma sanguin, se chiffrait chez le premier sujet d'expérience par 9,65 h. tandis que celle du Mogadon intact seul se chiffrait par 6,87 h.

4 - Chez le deuxième sujet à l'essai, la période de demi-élimination de la totalité des composés radio-actifs n'a pu être déterminée. Pour le Mogadon intact, les calculs mentionnés ont donné chez cette personne, une période de demi-élimination de 50,2 h.

J. RIEDER estime cependant, que cette valeur élevée est très probablement due à des circonstances anormales particulières dont l'exis-





Taux sanguin de Mogadon chez l'homme :

Radio-activité totale mesurée dans le plasma sanguin et dans les globules sanguins du sujet n° 1 (convertie par le calcul en g de Mogadon), après injection I.V. ou administration orale de 1 x 4mg de Mogadon marqué au  $^{14}\text{C}$  en position 2.

Les parties discontinues de la courbe sont construites.



tence est aussi dénotée par l'absence d'une baisse de la radio-activité totale.

5 - La concentration du dérivé 7-amino 'Mogadon' (métabolite II) accuse chez les deux personnes une hausse parallèle à l'allongement du temps séparant le moment de la détermination de celui de la médication.

La teneur du plasma en II ne fut pas déterminée pour des raisons techniques.

#### • Essai n° 2

##### Plan et technique

Cet essai a porté sur 4 hommes bien portants qui ont reçu, une injection unique IV. de 30 mg du principe actif du 'Mogadon' dissous dans 1,5 ml de glycéroformal. Peu avant, ainsi que 2, 4, 8 et 12 heures après l'injection ont été prélevés chez chaque sujet 25 ml de sang.

##### Résultats

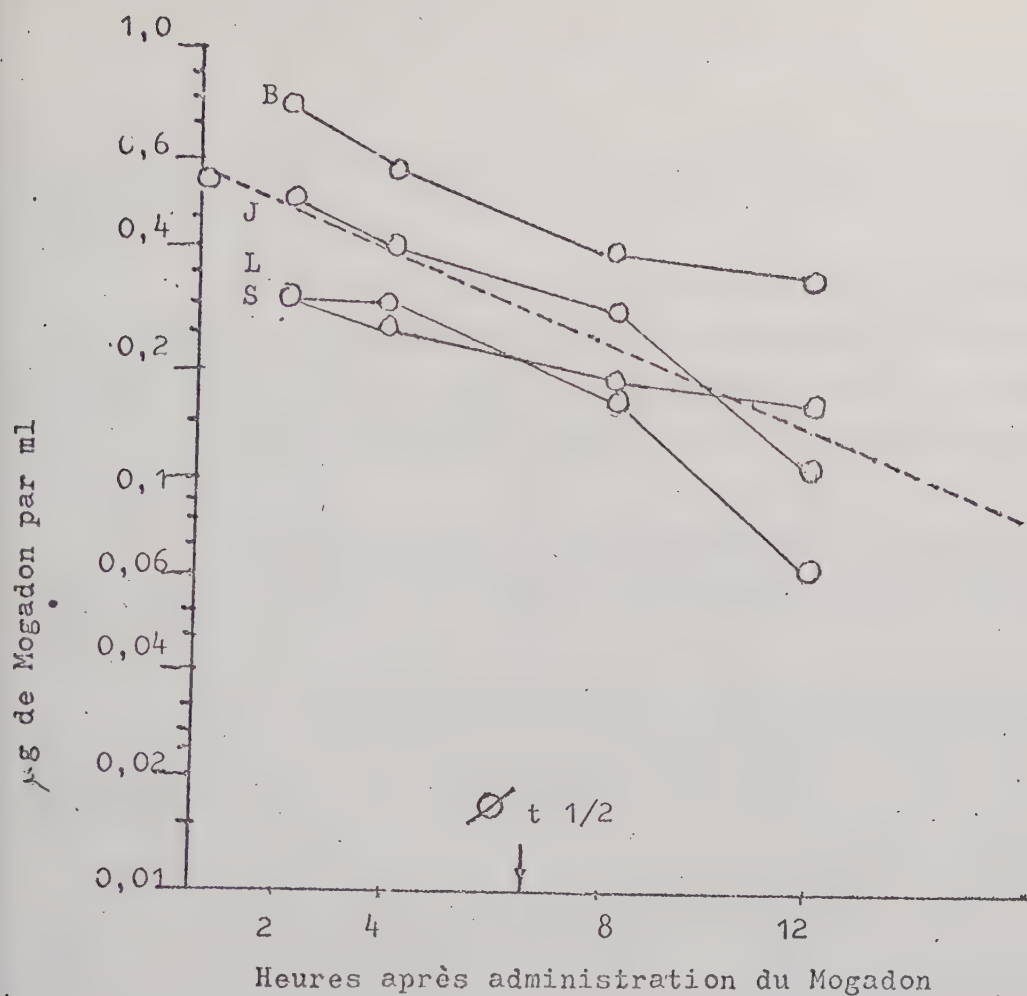
Les résultats figurent dans le tableau ci-après. On peut en dégager ce qui suit :

6 - Durant le temps d'observation de 2 à 12 heures après la médication, les concentrations de Mogadon intact trouvées dans le plasma sanguin des 4 sujets d'expérience à l'aide de la technique spectrophotométrique à la suite de l'injection intraveineuse de 30 mg de Mogadon, se situaient entre 0,16 et 0,75  $\mu\text{g/ml}$ .

7 - Il convient de souligner également que les concentrations de Mogadon trouvées dans le plasma n'oscillent que relativement peu autour de leur droite semi-logarithmique de régression (voir la figure).

8 - Les périodes individuelles de demi-élimination du plasma déterminées par la méthode graphique, se chiffrent pour les 4 sujets d'ex-





Concentrations de Mogadon intact mesurées spectrophotométriquement dans la plasma sanguin de 4 hopmes, après injection I.V. de 1 x 30 mg de Mogadon dissous dans 1,5 ml de glycéroformal.

En pointillé, droite de régression de l'ensemble des points (J. RIEDER)



périence par environ 7,2 h. pour B, 5,8 h. pour J., 9,4 h. pour S., et 4,3 h. pour L.

En se fondant sur le coefficient de régression b, valable pour l'ensemble de tous les points de mesure des 4 personnes, il est possible de calculer une période de demi-élimination moyenne du Mogadon intact, considérablement plus sûre que la précédente, et qui se chiffre par 6,2 h.

La droite de régression correspondante a été reportée sur la figure et représente "la courbe d'élimination semi-logarithmique moyenne".

Ladite période de demi-élimination moyenne ne diffère que peu de celle indiquée précédemment pour l'une des deux femmes traitées au Mogadon radio-actif qui était de 6,87 h.

#### B - Travaux chez le rat

Nous verrons très succinctement des travaux effectués par J. RIEDER sur plusieurs groupes de rats.

Un premier essai a été réalisé en donnant aux rats une dose totale unique de 30 mg/kg de Mogadon. De cette dose, 135  $\mu$ g étaient marqués au carbone <sup>14</sup> en position 2.

Les animaux d'un groupe ont reçu cette dose par voie intrapéritonéale, les autres animaux ont reçu le produit par voie orale à l'aide d'une sonde oesophagienne.

Après un stade initial d'excitation, les animaux se trouvaient bientôt dans un état de sédation intense persistant jusqu'au sacrifice. Les informations suivantes ont pu être retirées des résultats.

1 - Les "concentrations de Mogadon" apparues dans le plasma du rat à la suite de l'administration de 30 mg/kg de 'Mogadon' ont décru pendant la période d'observation, c'est-à-dire entre la deuxième et la vingt quatrième heure suivant la médication de sorte que la teneur en



substance de Mogadon radio-active était pendant une période prolongée considérablement plus faible après administration orale qu'après injection I.P.

2 - La période de demi-élimination de substances radio-actives de Mogadon du plasma du rat, calculée sur la base des droites semi-logarithmiques de régression, se chiffre après l'injection I.P. du médicament par 8,56 h. Ainsi l'ordre de grandeur de cette valeur ne diffère pas fortement de la période de demi-élimination du Mogadon déterminée après administration I.V. des expériences humaines (6,2 h.).

3 - Après administration orale de Mogadon, la période de demi-élimination du rat se chiffre par 22, 34 h. Elle est donc 3,6 fois plus longue qu'après injection I.P. Ceci signifie que pendant l'intervalle, pour lequel fut calculée la période de demi-élimination, un afflux de Mogadon a eu lieu du tube digestif dans le sang.

4 - Les calculs permettent de penser que le Mogadon présent dans l'organisme des animaux se trouve en majeure partie non pas dans la plasma, mais comme l'interprète F.H. DOOST, dans d'autres espaces corporels (liquides ou structures tissulaires) et qu'il y atteint en moyenne des concentrations plus élevées que dans le plasma .

Par ailleurs, les résultats globaux d'une étude portant sur la répartition du Mogadon dans les viscères sont schématisés dans le tableau ci-après, et décrits ci-dessous.

#### Technique

Deux rats de 250 g subissent une injection péritonéale unique de 30 mg/kg de Mogadon (dont 120  $\mu$ g marqués au carbone 14 en 2e position).

23 h. après la médication, les animaux sont saignés dans la cavité pleurale. Aussitôt après, les organes mentionnés dans le tableau ci-après ainsi que leur contenu, sont prélevés. Ces organes sont d'abord congelés puis incinérés.



Valeurs moyennes de la teneur totale en substances radio-actives (calculées en Mogadon intact) dans les organes de deux rats de 250 g, 23 heures après injection I.P. de 1 x 30 mg de Mogadon (dont 120 g marqués au C 14 en position 2).

|                                         |   |        |      |
|-----------------------------------------|---|--------|------|
| Foie                                    | : | 5,17   | g/g  |
| Poumon                                  | : | 2,89   | -    |
| Coeur                                   | : | 1,43   | -    |
| Rate                                    | : | 2,78   | -    |
| Cerveau                                 | : | 0,65   | -    |
| Reins                                   | : | 5,30   | -    |
| Glande salivaire sous-maxillaire        | : | 1,07   | -    |
| Surrénales                              | : | 3,62   | -    |
| Glande thyroïde                         | : | 3,59   | -    |
| Testicules                              | : | 1,08   | -    |
| Muscle strié (semi-membraneux)          | : | 0,63   | -    |
| Tissu adipeux périrénal                 | : | 0,84   | -    |
| Tunique musculaire du fond de l'estomac | : | 2,11   | -    |
| Contenu gastrique                       | : | 17,00  | -    |
| Contenu de l'intestin grêle             | : | 63,14  | -    |
| Contenu du côlon                        | : | 340,43 | -    |
| Contenu de la vessie                    | : | 372,24 | g/ml |
| Sang total                              | : | 1,47   | -    |
| L.C.R.                                  | : | 1,20   | -    |



Ils sont examinés au moyen de la scintillométrie quant à leur teneur totale en substances radio-actives. Le tableau, par comparaison avec la valeur de  $1,47 \mu\text{g}$  par ml de sang total, indique que 23 h. après l'injection I.P. de 30 mg de Mogadon, les concentrations totales des substances de Mogadon radio-actives trouvées dans le foie, les poumons, les reins, les surrénales et la glande thyroïde étaient doubles à multiples, celles décelées dans le coeur, dans la rate, dans les muscles du fond de l'estomac et dans le LCR étaient égales à légèrement plus élevées et celles du cerveau, des testicules, d'un muscle strié complètement charnu chez le rat, ainsi que celles du tissu adipeux péri-rénal étaient nettement inférieures.

En revanche, la concentration était douze fois plus élevée dans le contenu de l'estomac, 43 fois dans le contenu duodénal, 231 fois dans le contenu du côlon et 253 fois plus élevée dans l'urine que dans le sang.

Ces résultats indiquent déjà, que le Mogadon et ses métabolites sont éliminés chez le rat non seulement par les urines, mais en grande partie aussi par les excréments.

### Conclusion

On a pu constater qu'aussi bien chez l'homme et chez le rat après une seule administration orale et parentérale de médicament, la plus grande partie du médicament parvenue dans le sang, pendant la phase de distribution est très rapidement éliminée du courant sanguin dans les espaces extra-vasculaires de l'organisme.

Après l'établissement de l'équilibre de distribution, il ne reste plus dans le plasma que de très petites quantités de Mogadon et de ses dérivés.

La teneur en Mogadon intact du plasma chez deux sujets d'expérience se chiffre environ par 0,05 et 0,06 g/ml 6 h. après une injection I.V. de 4 mg de médicament, tandis qu'après le même laps de temps, 74 et 78 % de cette concentration ont été trouvés après administration



orale d'une dose égale.

Après l'administration orale de 4 mg de Mogadon, le taux plasmatique maximum était atteint en l'espace d'environ 4 h.



# SYNDROMES OBSERVES ET PUBLIES LORS DE SURDOSAGES AIGUS

1 - Etude de 47 cas d'intoxications aiguës au Nitrazepam, admis au Regional Poisoning Treatment Center, Royal Infirmary, Edinburgh, durant les deux années de 1968 et 1969 :

Sur cette série, 27 sujets ont été retenus par Henry MATTHEW, A.T PROUDFOOT, R.C.B. AITKEN, J.A. REABURN, N. WRIGHT, et vont seuls être considérés ici.

Dix malades qui avaient pris la plus grande quantité de comprimés, ont vu la présence du Nitrazepam ou de ses métabolites confirmée dans le sang et l'urine (TOMPSET, 1968). Ces malades se sont composés de 3 hommes et 24 femmes dont les âges se sont étalés entre 12 et 82 ans.

Le nombre de tablettes ingérées et le niveau de conscience de ces malades à leur admission à l'hôpital sont montrés au tableau 1.

25 patients ont été en permanence pleinement conscients; la durée de la somnolence n'a pas excédé 12 heures chez les 2 sujets restant.

Tableau 1

Niveau de la conscience après ingestion de Nitrazepam

| Nombre de comprimés ingérés | < 10 | 10- | 20- | 30- | 40- | 50- | 60- | 70- | 80- |
|-----------------------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Nombre de patients          | 5    | 8   | 6   | 5   | 2   | 0   | 0   | 0   | 1   |

Deux patients (dont l'un a pris 10 comprimés et l'autre a absorbé 80 comp.) ont été somnolents; les autres ont gardé leur pleine conscience.



Chez aucun malade, il n'a été noté de dépression respiratoire, même chez l'un qui était atteint de bronchite chronique sévère.

Une comparaison de la pression sanguine à l'admission et au stade de récupération montre qu'une chute transitoire de la pression s'est produite chez 4 patients, mais qu'en aucun cas, elle n'a demandé un traitement particulier et actif.

Un malade était connu pour être en état de fibrillation auriculaire avant l'absorption volontaire des 80 comprimés de Nitrazepam, le rythme cardiaque ne s'est pas modifié et aucune aggravation n'a pu être mise en évidence.

Donc, chez 27 de ces malades dont les observations ont été retenues par le Centre de Traitement des Toxiques d'Edinburgh, en dépit d'examen soigneusement menés, il n'a pas été possible de mettre en évidence d'autre effet significatif de surdosage au Nitrazepam qu'une perturbation minime de la conscience, même chez un malade qui avait absorbé 80 comprimés.

Les auteurs soulignent qu'il ne leur a pas non plus été possible de trouver un authentique cas de mort due à l'intoxication par ce seul hypnotique, et que la dose létale pour l'homme reste aujourd'hui inconnue.

Peu de cas de surdosage au Nitrazepam ont été en fait enregistrés et publiés.

HIRSCH, en 1968, a rapporté l'observation d'une fille de 15 ans qui souffrait d'une atteinte hépatique et qui a ingéré 26 comprimés de Nitrazepam.

LISKE et FORSTER (1963) ont rapporté le cas d'une femme qui avait absorbé de 24 à 30 comprimés, FRANKE, en 1965, a signalé l'intoxication d'un homme de 40 ans qui avait pris 18 comprimés, et



BETHUNE et coll. (1966) ont fait état d'un garçon de 6 ans qui avait ingéré 16 comprimés et d'une femme obèse qui elle, avait pris 70 comprimés.

A une seule exception près, le surdosage ne s'est manifesté que par un sommeil profond mais constamment réversible. L'exception s'adresse au malade qui avait absorbé 70 comprimés et qui ne s'est pas même endormi.

Aucun effet dépressur tant respiratoire que cardio-vasculaire n'a pu être observé.

## 2 - Syndrome cérébelleux après surdosage au Nitrazepam

K.D. BARDHAN rapporte dans le n° 7 609, 28 juin 1969 du Lancet, l'observation d'un effet secondaire après Nitrazepam non publié à ce jour, et consistant en un syndrome cérébelleux transitoire.

Il s'agit d'un homme de 23 ans, dont les antécédents montraient qu'il avait été jusqu'alors en bonne santé, mais avait des difficultés de plus en plus grandes pour trouver le sommeil.

Il avait alors pris 5 mg de Nitrazepam chaque soir pendant moins d'une semaine, puis avait alors absorbé 36 comprimés (180 mg) un soir pour des raisons qu'il avait été lui-même incapable d'expliquer. Craignant des effets secondaires, il s'était présenté en personne au Service des Accidentés du Hammersmith Hospital de Londres, environ 5 heures après l'absorption du toxique et il avait été admis.

Il se sentait simplement légèrement fatigué et n'était pas en mesure de tenir une conversation normale, et de fournir un récit clair et détaillé de son histoire. Ses phrases étaient peu cohérentes et embrouillées.

L'examen révélait alors deux anomalies :

- un nystagmus important, bilatéral, soutenu, avec un élément rotatoire produit lors du regard latéral



- une incoordination des membres inférieurs clairement révélée par l'épreuve de la marche sur une ligne droite talon contre orteils, extériorisant une nette et frappante ataxie.

Les réflexes abdominaux étaient absents.

Aucun traitement spécifique n'a été entrepris.

Deux jours plus tard, sa parole était claire et le nystagmus avait cessé. L'ataxie cependant était encore présente; elle devait disparaître cinq jours plus tard.

En recherchant dans la littérature nous n'avons pas été en mesure de trouver la publication d'un tel effet secondaire.

Le mécanisme en cause aboutissant à un tel syndrome cérébelleux n'est pas connu.

Le chlórdiazépoxide, analogue au Nitrazepam, peut lorsqu'il est donné à doses importantes provoquer la survenue d'une ataxie et d'un nystagmus, en plus d'autres syndromes neurologiques. Il a été suggéré que l'ataxie puisse être due en partie à la relaxation musculaire, laquelle est un effet produit plus aisément par un analogue au Nitrazepam, le Diazepam; cependant, aucune faiblesse musculaire n'a pu être notée chez ce malade.

Le tableau cérébelleux a égaré le diagnostic initial et on a pu penser un moment que le malade était porteur d'une lésion organique intra-crânienne qui avait pu à son tour provoquer des désordres psychiatriques. Le rapide retour de l'état neurologique à la normale, mettait sur la voie d'un diagnostic correct et rendait inutiles de plus amples investigations.



### 3 - Tardives restitutions totales de la conscience après surdosage au Nitrazepam :

Ijaz HAIDER et Ian OSWALD ont étudié un syndrome d'abstinence survenu après surdosage, chez des malades qui avaient recouvré leur conscience an un jour ou deux.

Les auteurs pensent que le médicament incriminé reste finalement présent au niveau du système nerveux central de une à trois semaines, et qu'à cette période relativement tardive peut survenir un syndrome d'abstinence composé d'insomnies, d'agitation, d'accroissement de la durée du sommeil paradoxal, et de phénomènes épileptiformes.

Ils décrivent notamment deux cas de cette série après surdosage au Nitrazepam, cas qui ont été choisis parmi les malades admis en 1969 au Centre de Traitement Régional des Poisons, Infirmerie d'Edinburgh, sous la direction du Docteur H.J.S. MATTHEW.

Ces malades ont été ultérieurement transférés dans la section psychiatrique de l'Hôpital.

Les résultats obtenus sont les suivants :

#### - Cas 1

Une infirmière âgée de 19 ans fut admise à 9 h, après avoir absorbé 40 comprimés de Nitrazepam, soit 0,200 g, à 0 h 30. Elle avait auparavant coutume d'absorber le soir au coucher 10 mg, ceci pendant plusieurs mois.

Toute la journée, elle était restée consciente, et la première nuit elle dormit ensuite 462 mn. Six semaines plus tard, elle quittait l'hôpital.

Elle fut réadmise après 6 semaines, lors d'une intoxication par 25 comprimés de Nitrazepam (0,125 g), ainsi que 0,200 g de Perphénazine associée. A nouveau, elle fut consciente.

Après chaque admission, une agitation durant la période de sommeil se produisit, pour atteindre un maximum aux environs de la 10e nuit ayant suivi l'intoxication. Puis, elle diminua ensuite progres-



sivement, jusqu'au retour à la normale le mois suivant. (Fig. 1).

Comme il est montré à la figure 2, la durée du sommeil paradoxal atteint elle aussi un maximum la 10<sup>e</sup> nuit consécutive au surdosage, pour s'abaisser les semaines suivantes.

Les stades III et IV du sommeil ne furent jamais absents et s'élevèrent progressivement de 8 % la première nuit qui suivit la première admission jusqu'environ 25 à 30 % la nuit qui précéda la sortie.

Une activité rapide de l'E.E.G. induite par le médicament avait persisté jusqu'à la neuvième nuit ayant suivi chaque surdosage.

#### - Cas 2

Une femme de 63 ans avait l'habitude d'absorber chaque soir un demi comprimé (2,5 mg) de Nitrazepam, ceci pendant plusieurs semaines.

Elle absorba ensuite massivement 40 comprimés soit 0,200 g. Elle fut admise inconsciente, mais elle répondait toutefois aux stimuli douloureux. Sa conscience réapparut le deuxième jour.

Une activité rapide due au médicament fut notée sur l'E.E.G. et disparut à la onzième nuit.

Une agitation du début de la nuit se produisit jusqu'à un maximum qui survint la 8<sup>e</sup> nuit et diminua le mois suivant (fig. 3).

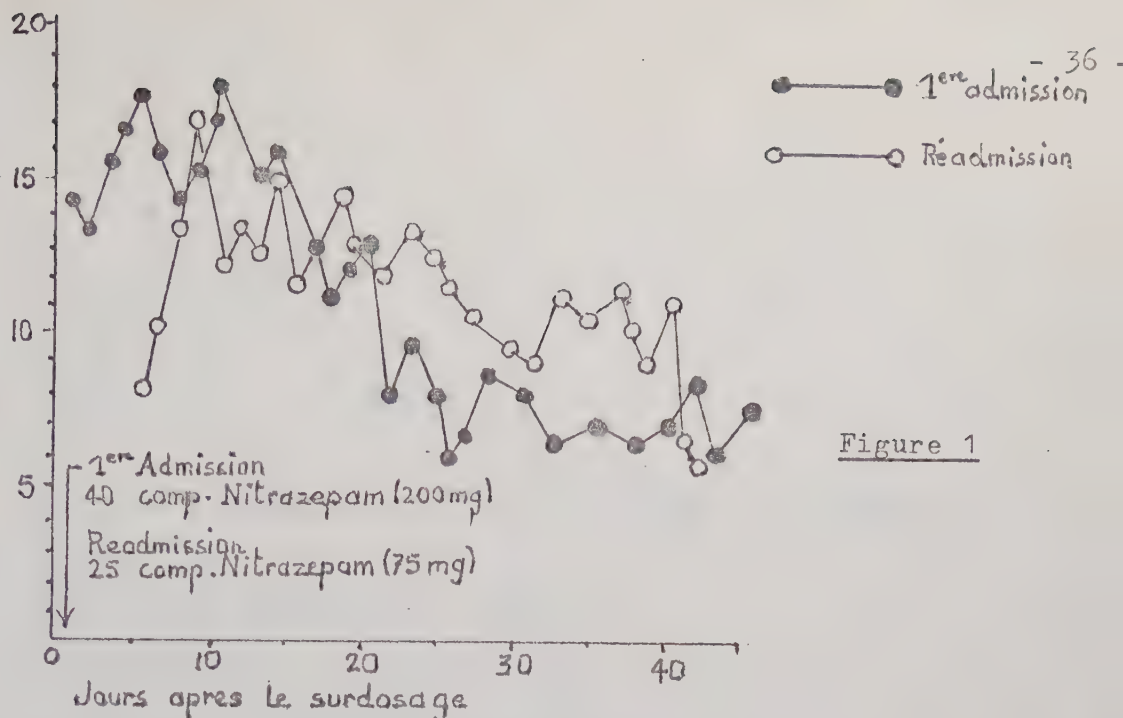
Le pourcentage de sommeil considéré comme paradoxal s'éleva à partir d'un seuil négligeable enregistré la troisième nuit jusqu'à un maximum de 42,4 % la huitième nuit, pour se stabiliser aux alentours de 18 % en 3 semaines.

Les stades III et IV du sommeil se maintinrent à 30 % lors de la 3<sup>e</sup> semaine.

La durée totale du sommeil diminua successivement chez cette femme jusqu'à la 12<sup>e</sup> nuit après l'intoxication où elle dormit seulement 203 mn. La durée du sommeil s'accrut ensuite pour se rapprocher de la normale (fig. 4).

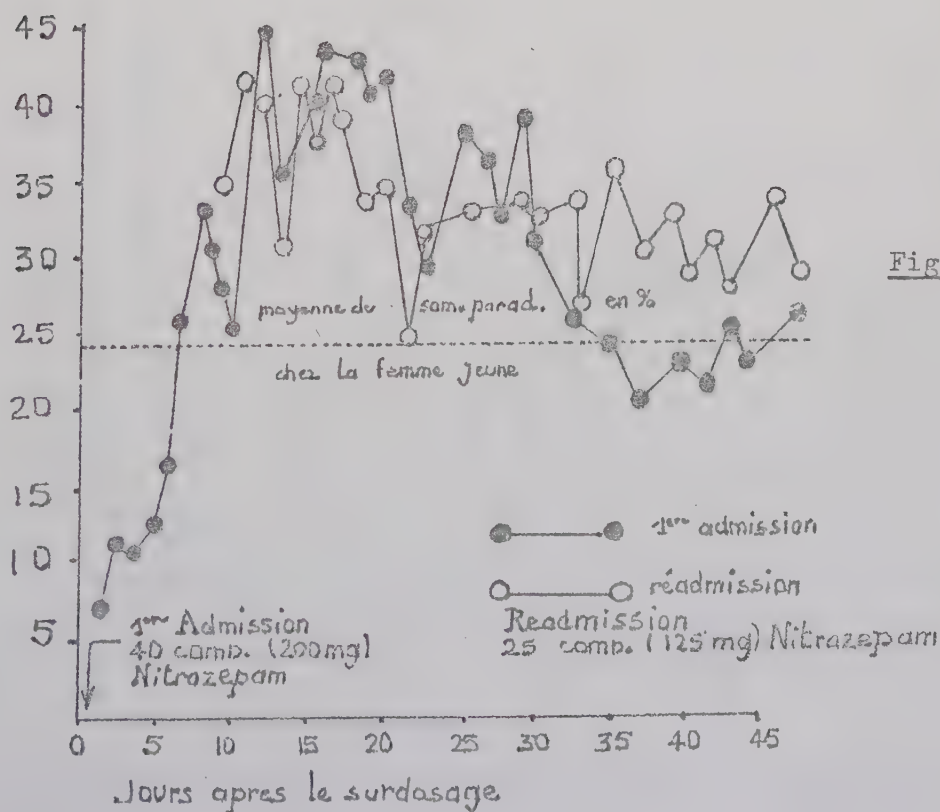


Nb. de changements de position et  
éveils dans les deux premières  
heures du sommeil.



Cas 1 - Sommeil agité après surdosage au Nitrazepam. Maximal au 10<sup>e</sup> jour, il revient à la normale en 6 semaines environ.

pourcentage de sommeil paradoxal  
de toute la nuit



Cas 1 - Le sommeil paradoxal est supprimé au début du surdosage au Nitrazepam. La courbe monte très vite jusqu'au 10<sup>e</sup> jour, pour décliner ensuite.



• Nb. de changements de position et  
éveils dans les deux premières  
heures du sommeil

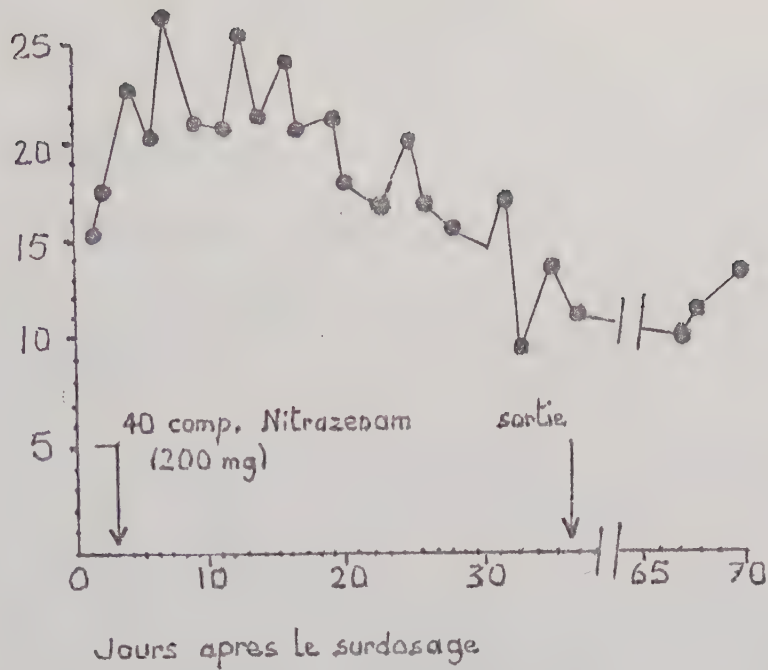


Figure 3

Cas 2 - L'agitation dans le sommeil est maximale de la 8e à la 15e nuit, pour diminuer les trois semaines suivantes.

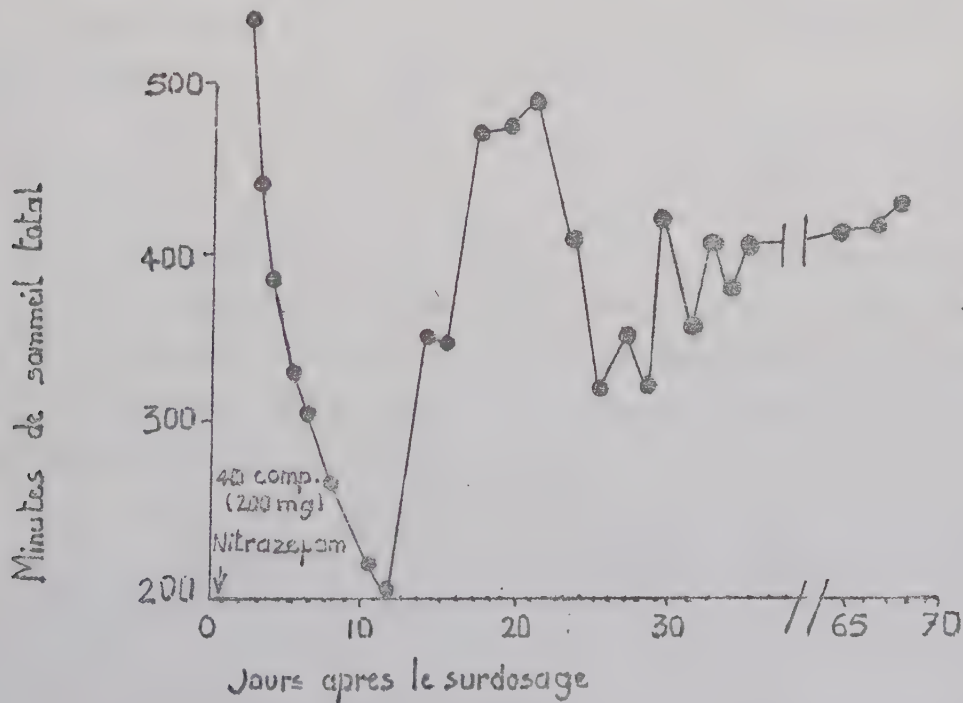


Figure 4

Cas 2 - La durée totale du sommeil qui était très élevée au début, tombe au dessous de 3 h 1/2 la 12e nuit pour remonter à 6 et 7 heures à la fin de l'étude.



## ETUDE DES DOSSIERS

### Méthodes d'étude

#### I.- Techniques d'identification

Le dosage du Mogadon et de ses 2 principaux métabolites, le dérivé 7-amino II et le dérivé 7-acétamido III dans le plasma sanguin et l'urine a été décrit par NIEDER.

L'auteur prévoit que les méthodes de dosage, bien qu'étalonnées spécialement pour l'identification dans le plasma et l'urine, conviennent aussi aux fèces.

Le principe en est le suivant : le pH des échantillons biologiques est ajusté à 10. Le groupement nitro de la substance I est réduit en un groupement amine primaire. La base libre du dérivé aminé est alors extraite. L'extrait organique est à son tour épuisé après lavage. Par di-azotation et conjugaison (réaction de Bratton-Marshall) on obtient un colorant azoïque rouge bleuâtre dont la concentration est mesurée au moyen d'un spectrophotomètre.

Toutes les étapes précédentes doivent être parcourues pour le Mogadon.

Le métabolite II présentant un groupement amine aromatique libre, sa concentration peut donc être déterminée directement, c'est-à-dire, sans modification préalable de la molécule, au moyen de la réaction de Bratton-Marshall, le stade de réduction n'étant pas ici à effectuer.

Pour doser le métabolite III dans le plasma sanguin ou l'urine, la méthode est identique à celle indiquée pour I, à l'exception de l'étape de réduction, qui est négligée; par contre l'hydrolyse de III en phase chlorhydrique est nécessaire.

La reproductibilité de la méthode pour la probabilité  $P = 0,05$  est de  $\pm 6\%$ . La limite de sensibilité réalisable pour la même probabilité est de l'ordre de  $0,070$  mcg/ml. La sélectivité de



la méthode est satisfaisante puisque, pour le dosage du Mogadon aucun composant naturel du plasma ou de l'urine humaine, ni aucun métabolite important ne viennent perturber la méthode.

Le dosage de II dans les milieux biologiques n'est pas perturbé par les composants normaux de ce milieu, ni par d'autres métabolites du Mogadon; éventuellement, des substances étrangères possédant des groupements amines primaires aromatiques libres, comme par exemple les sulfamides, la novocaïne etc., peuvent être une cause d'erreur. Il en est de même quant à la sélectivité du métabolite  
• III.

Le Mogadon et ses principaux métabolites peuvent être également identifiés par la chromatographie en couche mince. Les liquides corporels contenant des protéines, tels que le sang total, le plasma ou le sérum sanguin, doivent être préalablement déprotéinés.

La visualisation des taches chromatographiques de I, II et III sont révélées par extinction de fluorescence, par le réactif de Folin-Ciocalteu, le réactif d'Ehrlich, à un moindre degré par la réaction au chlore/O-tolidine de Reindel et Hoppe.

On dispose également de quelques caractéristiques chromatographiques permettant une mise en évidence de I, II et III à condition de les comparer avec les trois substances pures. Il s'agit de la fluorescence spontanée, la réaction de Bratton-Marshall, la réaction de Bratton-Marshall avec réduction préalable et sans réduction, ou avec hydrolyse préalable.



## II - Techniques d'épuration

### a - Digestive

Dans le Service, le lavage gastrique se fait à l'aide d'un tube de Faucher de gros diamètre, si l'état de la conscience le permet.

Les lavages aqueux sont réalisés par la technique de siphonnage après avoir introduit 500 ml d'eau tiède additionnée de NaCl dans l'estomac.

La même technique est réalisée pour les lavages huileux, dans les cas d'intoxication barbiturique associée, en utilisant alors une émulsion comprenant pour 5 l de lavage :

- 4 l d'eau + NaCl
- 1 l d'huile de ricin
- 5 ml de Tween 80

### b - Rénale

La diurèse forcée osmotique est réalisée à l'aide de perfusions alternées de Mannitol à 10 % et de glucose à 10 %, et on rajoute du bicarbonate à 14 p. 1 000, à raison de 500 ml toutes les deux heures chez les femmes, et toutes les heures trente chez l'homme, en cas d'intoxication mixte barbiturique.

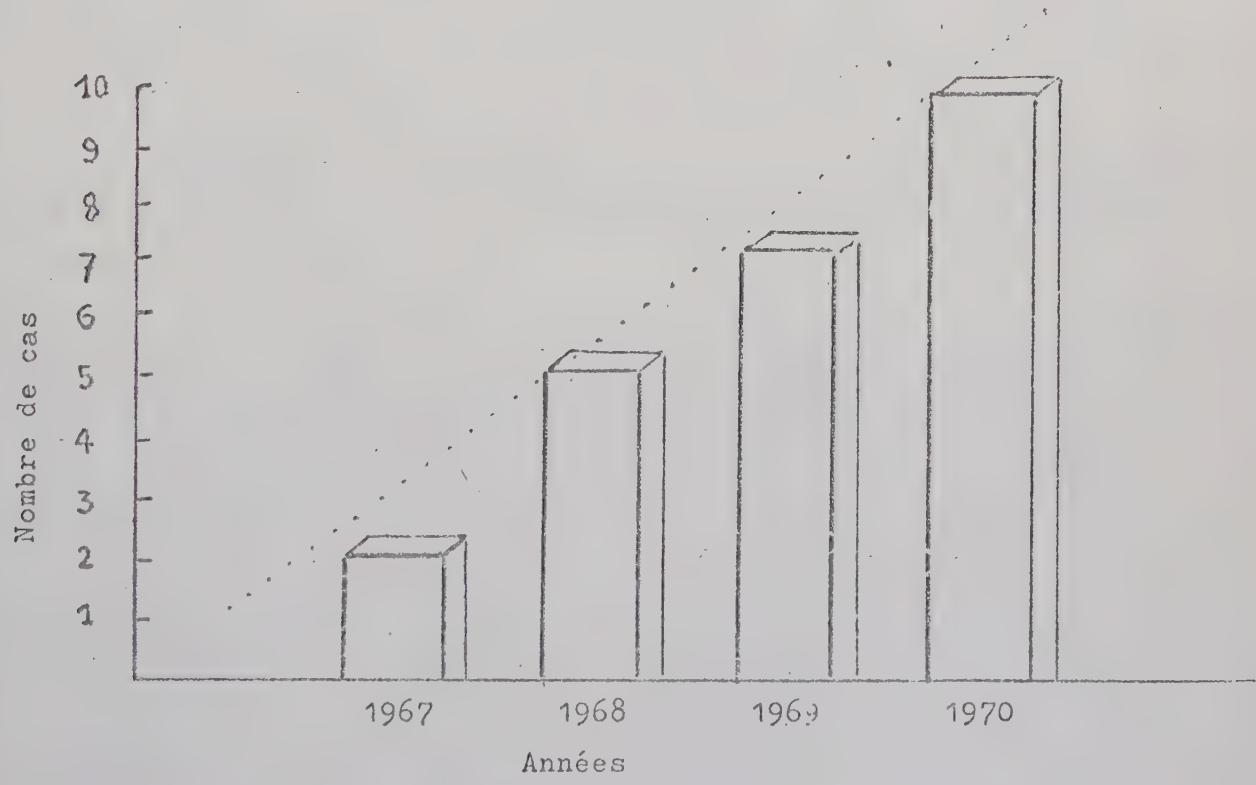
On pratique des dosages électrolytiques sanguins et urinaires quotidiens. Lorsque les circonstances le demandent, pH, gaz du sang, diurèse horaire, permettent de contrôler l'efficacité et l'équilibre de la technique d'épuration.



Nous allons examiner les observations des malades traités dans le Service du Professeur GAULTIER.

Ces 24 malades ont été hospitalisés sur une durée de temps d'environ deux ans et demi.

Le Megadon a été mis à la disposition du Corps Médical en Mai 1966, et nous voyons que la fréquence du nombre des cas hospitalisés à Fernand Widal croît rapidement, suivant une courbe à peu près linéaire.



Progression des intoxications à Fernand Widal



Les cas étudiés comprennent à deux exceptions près (17 et 19 ans) des adultes. Leur âge moyen correspond :

- pour les femmes à 31 ans, avec comme âge limite 17 et 80 ans
- pour les hommes 29 ans, avec comme âge limite 21 et 53 ans.

Sur les 24 cas hospitalisés, on note très exactement 16 femmes pour 8 hommes, soit un rapport de 2/1.

Les intoxications dues au seul Megadon ont été au nombre de 5, soit 20 %, les 19 autres se rapportant à des intoxications mixtes.

Ces intoxications mixtes ont été incluses dans notre étude, car elles montrent que même majorées par d'autres médicaments, les intoxications quels que soient les signes cliniques et biologiques initiaux, ont toutes eu une issue favorable.

Sur ces 24 intoxications, 7 associent deux toxiques différents, 7 encore associent trois toxiques et 2 associations associent respectivement quatre et cinq toxiques.

Les divers hypnotiques communément utilisés, d'autres psycholeptiques, des neuroleptiques, des thymoanaleptiques constituent essentiellement ces associations auxquelles se sont parfois jointes des drogues comme le Dogmatil, l'Hydergine, le Buscopan. L'oxyde de carbone a été incriminé 3 fois.

|                       |        |            |        |
|-----------------------|--------|------------|--------|
| Valium                | 4 fois | Largactyl  | 1 fois |
| Vespérax              | 3 -    | Mandrax    | - -    |
| Mépronizine           | 2 -    | Melleril   | - -    |
| Anafranil             | 1 -    | Mérinax    | - -    |
| Buscopan              | - -    | Neuralex   | - -    |
| Dogmatil              | - -    | Nozinan    | - -    |
| Elavil                | - -    | Nubalgyl   | - -    |
| Equanil               | - -    | Plexonal   | - -    |
| Hydergine             | - -    | Supponéryl | - -    |
| Inophylline sédatrice | - -    | Théralène  | - -    |
|                       |        | Vespérax   | - -    |

La voie gastrique a été exclusivement rencontrée dans les intoxications au Nitrazepam, à l'aide du comprimé à 0,005 g présenté en étui



de vingt, tous les autres toxiques ayant été introduits préférentiellement par voie orale, et plus rarement par inhalation (Co). Tous les dossiers sont liés à une ingestion volontaire.

Une fois sur deux (12/24) il existait une notion de la dose ingérée, et celle-ci allait de 90 mg à 200 mg, la dose la plus couramment en cause étant de 100 mg, soit un étui.

En raison de la bénignité des intoxications liées au seul Mogadon, il n'a pas été fait de dosage plasmatique et urinaire du médicament.

Dans cette série d'intoxications aiguës volontaires, les antécédents psychiatriques et les récurrences montrent l'importance des cas justiciables d'un traitement et d'une surveillance psychiatriques ultérieurs.

5 malades étaient récidivistes (20 %)

2 malades : 3 tentatives

3 malades : 2 tentatives

6 malades (25 %) avaient des antécédents psychiatriques ayant nécessité pour 3 d'entre eux des séjours en hôpital psychiatrique.

Dans les antécédents il n'avait pas été noté d'affection gynécobstétricale, ni grossesse, ni avortement provoqué.

Par contre, des affections endocriniennes avaient été signalées 2 fois dans les antécédents :

- insuffisance hypophysaire avec hypogonadisme traduite cliniquement par goître et petits testicules
- diabète avec hypertension artérielle



OBSERVATIONS CLINIQUES RETENUES

1 - Alain E. 24 ans

Entré le 16.8.69, sorti le 19.8.69.

Intoxication aiguë volontaire le 16.8.69 par 20 comprimés de Mogadon (0,100 g).

Le malade a été découvert 12 h après la tentative d'intoxication. La conscience était intacte.

La tension artérielle était à 10/6, le pouls à 88. Sur le plan neurologique les réflexes ostéo-tendineux étaient normaux. Aucun trouble respiratoire n'était à signaler par ailleurs.

L'E.C.G. était normal avec un complexe Q.R.S. d'une durée de 9 à 10/100 de seconde.

Traitement par diurèse osmotique neutre sans aucune complication.

\* \* \*

2 - Elisabeth B. 19 ans

Entrée le 7.3.70, sortie le 19.3.70.

Intoxication volontaire par Mogadon 20 comp. (0,100 g), ayant eu lieu le 7.3.70.

Admission à Fernand Vidal. Malade consciente, lavage gastrique de 15 litres.

Examen neurologique : malade consciente, mais discrète torpeur secondairement. On ne note pas de contracture, la tonicité est normale et symétrique.

Les R.O.T. sont diffusés au niveau des membres inférieurs, et ils sont symétriques.



Les photo-moteurs sont présents, les pupilles étant en discrète mydriase bilatérale.

Sur le plan cardio-vasculaire, T.A. à 11,5/7, pouls à 92, les bruits du coeur sont normaux, pas de bruit surajouté ni souffle. Les pouls périphériques sont perçus.

La respiration est normale, l'abdomen est souple, pas de globe vésical. Etat cutané : rien à signaler.

Il s'agit d'une 3e tentative de suicide. La malade a été admise en réanimation pour suspicion d'une intoxication à l'imipramine associée.

En conclusion : Troisième tentative de suicide par intoxication au Mogadon. Pas de troubles de la conscience, ni de problème cardio-respiratoire. Il n'a pas été pratiqué de diurèse osmotique neutre, mais un lavage gastrique a été effectué.

La malade a été transférée ultérieurement en salle psychiatrique.

\* \* \*

### 3 - Yvonne M. 34 ans

Intoxication aiguë volontaire ayant eu lieu le 28.5.68 à 13 h. par prise de Mogadon (quantité non précisée).

A l'entrée, soit 6 h plus tard, la malade est en coma de stade I, elle répond difficilement aux questions posées.

La coloration de la face est normale, il n'y a pas de raideur de la nuque, et il existe une hypotonie des membres.

Le réflexe rotulien n'est pas retrouvé, les achilléens sont par contre présents, le cutané plantaire est en flexion.

L'auscultation pulmonaire est normale, le coeur est régulier.

Pouls 72, T.A. 10/6,5.

La conscience de la malade, et son état respiratoire ne nécessitent pas de ventilation assistée.



Le 29.5., la malade est toujours somnolente, et se plaint de céphalées. Dans la soirée la malade se réveille, la conscience est normale.

Au total, il s'agit d'une intoxication volontaire, ayant entraîné un coma léger qui n'a pas nécessité d'intubation. La surveillance en a été simple et l'évolution sans complications.

\* \* \*

4 - Renée L. 37 ans

Tentative de suicide par absorption de 10 comprimés de Mogadon.

Obnubilée et étonnée, mais consciente.

T.A. 12/7, pouls régulier, R.O.T. normaux et pupilles normales.

Hospitalisation et traitement par soluté glucosé à 10 % plus sérum bicarbonaté isotonique.

Suite rapidement favorable.

\* \* \*

5 - Catherine P. 27 ans

Entrée dans le Service le 11.9.69 pour intoxication aiguë volontaire par 20 comprimés de Mogadon (0,100 g).

Vue 2 à 3 h après l'intoxication. Consciente, à peine somnolente mais s'endormant après que le lavage a été effectué.

A l'examen : température 36,3°, T.A.12/7, pouls 100.

Il n'y a pas de dépression respiratoire; la malade n'est pas encombrée. Le rythme cardiaque et les bruits du coeur sont normaux.

L'abdomen est souple. Muqueuses de coloration normale, humides et propres. Nombreuses ecchymoses orbitaires gauches et des membres.



A l'examen neurologique : cutanés plantaires en flexion, pupilles en position intermédiaire et symétriques; photo-moteurs présents. Les R.O.T. sont présents et symétriques. Il n'y a pas de signes méningés.

Evolution courte et sans problèmes.

\* \* \*



## ETUDE SYNTHETIQUE

### Atteinte neurologique

Nous rappellerons au préalable les critères de classification du stade de coma, en accord avec ceux de MATTEWS, et qui ne tiennent compte que de l'état neurologique de l'intoxiqué, et s'établissent ainsi :

Coma stade I : somnolence importante avec réponse aux ordres oraux

Coma stade II : réponse coordonnée aux incitations impérieuses  
nociceptives

Coma stade III : réponse incoordonnée et minime aux incitations  
nociceptives. ROT faibles ou abolis

Coma stade IV : absence de réponse aux incitations nociceptives  
et abolition des ROT

Le coma stade 0 ne correspond qu'à une simple obnubilation.

Il est fréquent que le malade soit conscient lors de la découverte de l'intoxication (11 fois sur 24), le malade pouvant secondairement s'enfoncer dans un coma plus ou moins profond.

Dans un quart des cas (6/24) le malade est arrivé dans un coma confirmé stade III et IV.

Quoi qu'il en soit, et hormis certaines particularités dues à la nature des autres agents toxiques associés, il s'agit d'un coma calme, avec résolution musculaire, hypotonie généralisée et abolition des ROT.

Les pupilles peuvent être en myosis ou en position intermédiaire, les photo-moteurs le plus souvent abolis et le cornéen en rapport avec la profondeur du coma.

Une hypotonie des membres a été trouvée chez trois malades, dont l'une avec ébauche de trépidation épileptoïde des deux pieds.

Une phase d'agitation ou de confusion est survenue chez quatre de nos malades lors de la période de récupération précédant le retour à la normale.



L'EEG a été pratiqué chez plusieurs malades. La technique a consisté en la disposition classique à 20 électrodes, en enregistrement bipolaire, les yeux fermés. Dans trois cas, le tracé a été globalement perturbé, avec discrète asymétrie une fois. Chez un autre malade, l'EEG a revêtu un aspect "irritatif" avec altération modérée du tracé.

#### Atteinte hémodynamique

Dans la majorité des cas étudiés, la chute tensionnelle a été minime, avec une TA maximale égale ou supérieure à 10. Chez 4 malades, la maximale a chuté au dessous de 10, n'étant jamais inférieure à 7, chiffre atteint lors d'un collapsus après intoxication par Mogadon plus barbiturique rapide.

L'hypotension a toujours été transitoire, nécessitant rarement aramine, plasmagel ou sang, constamment et aisément corrigée par l'apport volémique consécutif à la diurèse osmotique.

Hormis une bradycardie sinusale à 40/mn et relative au collapsus précité, aucun trouble notable du rythme n'a été retrouvé, même lors de polyintoxications il n'a pas été signalé d'hyperexcitabilité sinusale.

L'ECG, en dehors de toute lésion antérieure, n'a pas enregistré de perturbation spécifique due à l'intoxication. Seul l'aplatissement de T dans les précordiales a-t-il pu être noté lors d'une intoxication mixte par Nitrazepam et phénothiazine.

Quelques troubles de la circulation périphériques ont parfois été notés, à type de cyanose unguéale et des lèvres, refroidissement des extrémités.

#### Hypothermie

La notion d'environnement thermique n'a pu être précisée dans nos observations. La dépression de la régulation thermique a toujours été minime, et deux cas d'hypothermie à 34° ont seulement été relevés, liés à des polyintoxications. Les rares cas d'hyperthermie ont été rapportés à des problèmes infectieux le plus souvent pulmonaires.



### Atteinte respiratoire

Sur les 24 malades que nous avons retenus, 10 ont été intubés dès leur arrivée dans le service ou avant, en vue de corriger ou prévoir les troubles ventilatoires. La trachéotomie n'a jamais été nécessaire.

A chaque fois, l'intubation a été une décision réfléchie après confrontation des signes cliniques et biologiques : au plus, apnée, hypo-ventilation, encombrement pulmonaire, risque de fausse route. Les valeurs de l'hématose artérielle ont été demandées avant l'assistance respiratoire et  $Hb$   $O_2$  -  $P_a$   $O_2$  - pH ont été dosés.

Pratiquement aucune complication infectieuse n'a été enregistrée après intubation, ce qui n'aurait pas été le cas, si les malades n'avaient pas été correctement drainés et ventilés.

Quelques laryngites ont été signalées après extubation chez 4 des malades intubés. Elles ont été réversibles par traitement local.

### Evolution

La mortalité a été nulle sur nos 24 malades.

Dans l'évolution faisant suite au réveil, nous n'avons pas noté d'accidents.

Seules quelques périodes d'agitation, confusion et laryngites d'intubation ont pu être relevées, et elles ont toutes été transitoires.

L'âge n'a pas semblé constituer un facteur péjoratif.

### Traitement

Deux méthodes thérapeutiques essentielles ont été utilisées en pratique, méthodes que nous allons envisager successivement :

- élimination du toxique
- traitement symptomatique

#### Elimination du toxique

C'est d'abord le banal problème de l'évacuation gastrique chez



un malade parfaitement conscient ou vu suffisamment tôt, problème qui ne s'est posé que chez l'adulte dans nos observations et dont nous avons déjà parlé.

L'étude métabolique du Nitrazepam ayant montré que les dérivés de celui-ci se retrouvaient préférentiellement dans les urines, la mise en diurèse osmotique se trouve ainsi justifiée.

Il faut souligner que la connaissance exacte des composants de l'association toxique n'a pas toujours été évidente, tant s'en faut, mais l'efficacité de remplissage vasculaire et le retour à l'équilibre de l'état hémodynamique du malade justifient l'emploi de la diurèse osmotique qui a été menée chez vingt et un de nos vingt quatre malades.

La diurèse osmotique neutre a été précisément employée deux fois plus que la diurèse alcaline, celle-ci ayant été conduite communément avec du Mannitol 10 % 1/3, du glucose 10 % 1/3 et du sérum bicarbonaté à 14 p. 1 000 1/3.

Dans 6 de nos observations, une période de plus de 24 heures de diurèse hydrique a pu être nécessaire, sans excéder 72 heures.

L'épuration extra-rénale, de plus en plus utilisée en toxicologie, n'a jamais été ici nécessaire.

#### Traitement symptomatique

Il reste toujours comme dans la plupart des intoxications médicamenteuses, une part efficace du traitement.

Les drogues dites "d'éveil", les analeptiques centraux ont été écartés d'emblée, ceci en accord avec le traitement préconisé dès 1948 par l'école danoise où CLEMMENSEN, LOW, WILSON ont montré non seulement l'inutilité, mais aussi la propre toxicité des amines de réveil ajoutée à celle des autres toxiques.

Le coma induit a toujours été réversible et rapide, comme le montre la durée moyenne d'intubation de 20 heures sur 21 de nos malades.

La trachéotomie n'a jamais été nécessaire.



L'antibiothérapie à large spectre a été employée systématiquement au cours de tout coma.

L'hypotension a été corrigée par le remplissage vasculaire -inflammation volémique, diurétique, et rarement sang ou plasma - et les amines pressives type métaraminol n'ont dû être administrées qu'une fois.

La conduite des soins infirmiers a toujours été méthodique et soigneuse :

- soins d'yeux répétés, collyres, pansements occlusifs si besoin
- soins de bouche, traitement des phlyctènes
- alèze chaude lors d'hypothermie
- prévention des escharres avec matelas alternating, massage et mobilisation des points de pression

L'expérience des malades traités au Centre des Intoxications du Professeur GAULTIER a bien montré que le traitement symptomatique de réanimation médicale pratiqué à temps, donne d'excellents résultats.

\* \* \*



## CONCLUSIONS

Le Nitrazepam ou Mogadon\* est un hypnotique appartenant au groupe des benzodiazépines dont font également partie le chlórdiazépoxycide ou Librium\*, le diazépam ou Valium\*, l'oxazepam ou Sérستا\*.

Cet hypnotique a été utilisé comme toxique dans des tentatives de suicide, et nous avons réuni 24 cas observés de 1967 à 1970 dans le Service du Professeur GAULTIER, au Centre des Intoxications de l'Hôpital Fernand Widal.

Les intoxications aiguës par les benzodiazépines représentent 8,5 % des intoxications massives vues à l'Hôpital Fernand Widal, et sont réputées pour leur bénignité.

Il a donc semblé utile de considérer la toxicologie aiguë propre au Nitrazepam, et de vérifier si la bonne tolérance aux intoxications des substances du groupe benzodiazépine s'étendait à ce médicament.

En ce qui concerne les intoxications au Mogadon seul, soit cinq cas, la symptomatologie s'est caractérisée par sa pauvreté.

Pour des doses allant de 10 à 20 comprimés, la conscience a été presque toujours conservée, et il n'est apparu une somnolence qu'une seule fois. L'évolution de ce coma léger a été rapidement favorable et sans problèmes, de même que l'évolution des autres cas. Il n'a pas été observé de manifestations cardio-vasculaires ni de dépression respiratoire.

Les intoxications associées sont plus sévères, mais même majorées par un ou plusieurs toxiques, leur issue n'en a pas moins été ici constamment favorable.



Nos observations sont donc concordantes avec celles retrouvées dans la littérature, d'où il apparaît que les intoxications aiguës dues au seul Mogadon sont remarquables par leur bénignité.

12 Encore faut-il retenir la nécessité de reconnaître et traiter ces intoxications, si possible en milieu spécialisé, pourvu d'un matériel de ventilation assistée et de surveillance cardiaque, et d'un personnel compétent et entraîné.

Ce n'est qu'à ce prix que le pronostic peut être envisagé favorablement et toutes les chances données au malade.

\* \* \* \* \*  
\* \* \*  
\* \*  
\*  
\*



Vu, le Doyen

E. FOURNIER

Vu, le Président de Thèse

M. GAULTIER

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie

de Paris

R. MALLET



## BIBLIOGRAPHIE

- ADEY (W.R.), DUNLOP (C.W.),  
The action of certain cyclohexamine on hippocampal system  
during approach performance in cat  
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,  
130 - 418, 426; 1960
- BARDHAN (K.D.)  
Cerebellar Syndrom after Nitrazepam overdosage  
The Lancet, June 28 - 1 319, 1 320; 1969
- FAURE (J.), VINCENT (D.), BENSCH (Cl.),  
Etude électroencéphalographique et neurophysiologique  
des effets du RO 4 5360 chez le lapin  
Revue neurologique - Tome 112, n°4, 275-281; 1965
- FREJAVILLE (J.P.),  
Identification et Métabolisme des benzodiazépines  
Revue générale à propos de 118 cas d'intoxications aiguës  
Journal Européen de Toxicologie, n° 5 Septembre-Octobre 1969
- GADENECHÉ (D.), MECHIN (J.), MICHELOT (J.), GAILLARD (G.),  
MEYNIÉL (G.), BERGER (J.A.),  
Etude de l'absorption et de l'élimination du nitro 7-oxo 2  
phényl 5 dihydro 2, 3, 1 H benzodiazépine 1, 4 marqué au  
14 C  
Comptes rendus de la Société de Biologie, Tome 163, n° 8-9,  
1 767-1 771; 1969
- GAULTIER (M.), GANEVAL (D.), GALLIOT (M.), FREJAVILLE (J.P.),  
Intoxications aiguës par les tranquillisants à l'exclusion  
des carbamates et des phénothiazines (124 cas)  
Annales de Médecine Interne, 120, n° 11, 777-785; 1969
- GLATT (M.M.)  
Hypnotics  
British Medical Journal 3-376; 1968
- GOGOLAK (G.), PILLAT (B.)  
Pharmakologie des Hypnotica  
Diskussions beitrage am Symposium über die Physiologie,  
Pharmakologie und Klinik des Schlafs - Zurich 1964



- HAIDER (I.), OSWALD (I.),  
Late brain recovery processes after drug overdose  
British Medical Journal, 2, 318-322; 1970
- JORDAN (B.)  
Contrôle clinique en gériatrie avec appréciation de la  
tolérance au Mogadon  
Médecine et Hygiène, n° 678, 23-249; 1965
- MATTHEW (H.), PROUDFOOT (A.T.), AITKEN (R.C.B), RAEBURN (J.A.),  
WRIGHT (N.)  
Nitrazepam - A safe hypnotic  
British Medical Journal, 5 July, 3, 23-25; 1969
- MORILLO (A.)  
Effects of benzodiazepines upon amygdala and hippocampus  
of the cat  
International Journal of Neuropharmacology, n° 4, 353-59; 1962
- OELSCHLAGER (H.), VOLKE (J.), LIM (G.T.), FRANK (U.),  
Zur Analytik des Euhypnicums 1-3-Dihydro-7-nitro-5-Phényl 2H-1  
benzodiazepin-2-on  
Arzneimittel - Forschung 15 , 1148-52; 1965
- POWELL (E.W.), HAGGART (J.), NIEMER (W.T.),  
Response of hypothalamus to stimulation of rhinencephalic  
structures  
The anatomical record 124, 348; 1956
- PRIBILLA (O.)  
Zum Chemischen Nachweis von 1-3-Dihydro-7-Nitro-5-phenyl-2H-  
1-4-Benzodiazepin-2-on  
Arzneimittel - Forschung (Drug Res.) 15, 1148-52; 1965
- PURPURA (D.P.), GRUNDFEST (H.)  
Comparative Pharmacological analyses of different hippocampal  
synaptic organizations (cat)  
Federation Proceedings 18 - 123; 1959
- RANDALL (L.O.), SCHALLEK (W.), SCHECKEL (C.), BAGDON (R.E.)  
The psychosedative properties of methamino-diazepoxide  
The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics  
129, 163; 1960



- RIEDER (J.)

Methoden zur Bestimmung von 1-3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1-4-Benzodiazepin-2-on und seinen Hauptmetaboliten in biologischen Proben Ergebnisse von Versuchen über die Pharmakokinetik und den Metabolismus dieser Substanz bei Mensch und Ratte

Arzneimittel - Forschung 15 - 1134, 1148; 1965

- SCHALLEK (W.), KUEHN (A.)

Effects of Psychotropic Drugs on limbic system of cat

Proceedings of the Society for experimental biology and medicine 105, 115; 1960

- SCHALLEK (W.), ZABRANSKY (F.), KUEHN (A.)

Effects of Benzodiazepines on central nervous system of the cat

Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 149 - 467; 1964

- SCOTTISH HEALTH SERVICES COUNCIL

Hospital Treatment of acute poisoning

Edinburgh H.M.S.O. 1968

- SOULAIRAC (A.), CAHN (J.), GOTTESMAN (Cl.), ALANO (J.)

Symposium über die Physiologie, Pharmakologie und Klinik des Schlafs - Zürich 1964

- STEFKO (P.L.), BENSON (W.M.)

A method for the evaluation of antitussive agents in the unanesthetized dog

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 108 - 217; 1953

- STEINER (F.A.), HUMMEL (P.)

Modifications de l'activité spontanée et évoquée de certains neurones hippocampiques et géniculés latéraux par le Nitrazepam et le Phénobarbital

Revue de Neurologie, 20, n° 6; 1969

- STERNBACH (L.H.), RANDALL (L.O.), GUSTAFSON (S.R.)

In : Pharmacological agents

Academic Press - London 1964



- SWINYARD (E.A.), BROWN (W.C.), GOODMAN (L.S.)

Comparative essays of antiepileptic drugs in mice and rats

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics  
106 - 319; 1952

- TEDESCHI (R.E.), TEDESCHI (D.H.), MUCHA (A.), COOK (L.), MATTIS (P.A.),  
FELLOWS (E.J.)

Effects of various centrally acting drugs on fighting  
behavior of mice

The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics  
125 - 28, 34; 1959

- TOMPSETT (S.L.)

Nitrazepam in blood serum and urine

Journal of clinical pathology, vol. 21 - 366; 1968

- TOMPSETT (S.L.)

A study of identification and determination of Phenols  
and Phenolic acids in urine

Clinica Chimica Acta, vol. 3 - 149; 1958

- WYSS (S.), MADER (A.)

Zur Pharmakologie von Mogadon, einem Schlafmittel mit  
neuartigen Wirkungsmechanismus

Schweizerische Medizinische Wochenschrift 95, 10-334,42; 1965

\* \* \*





